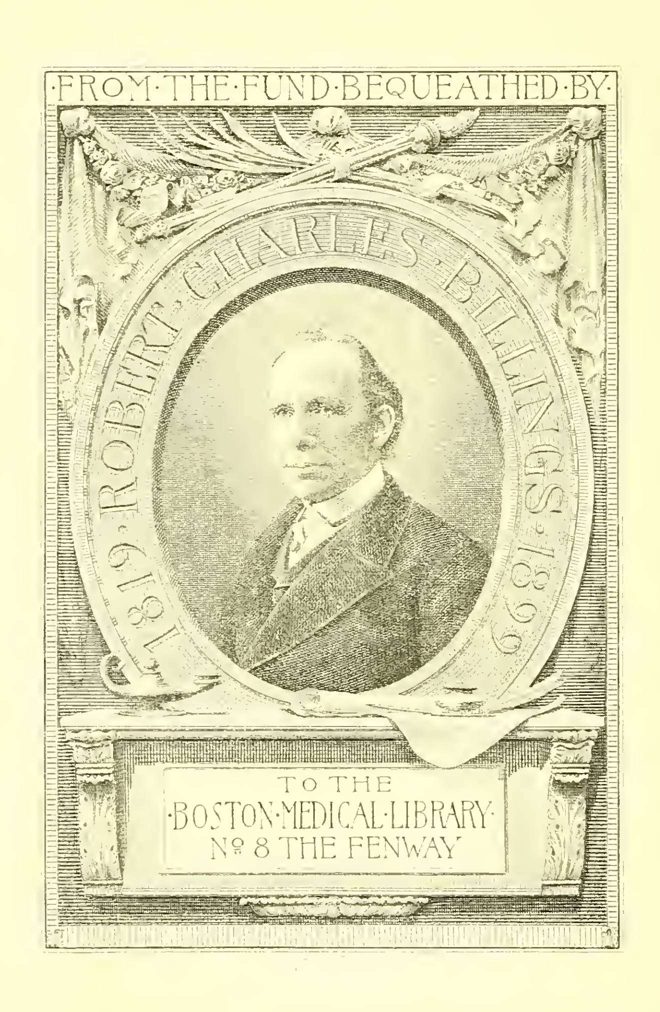
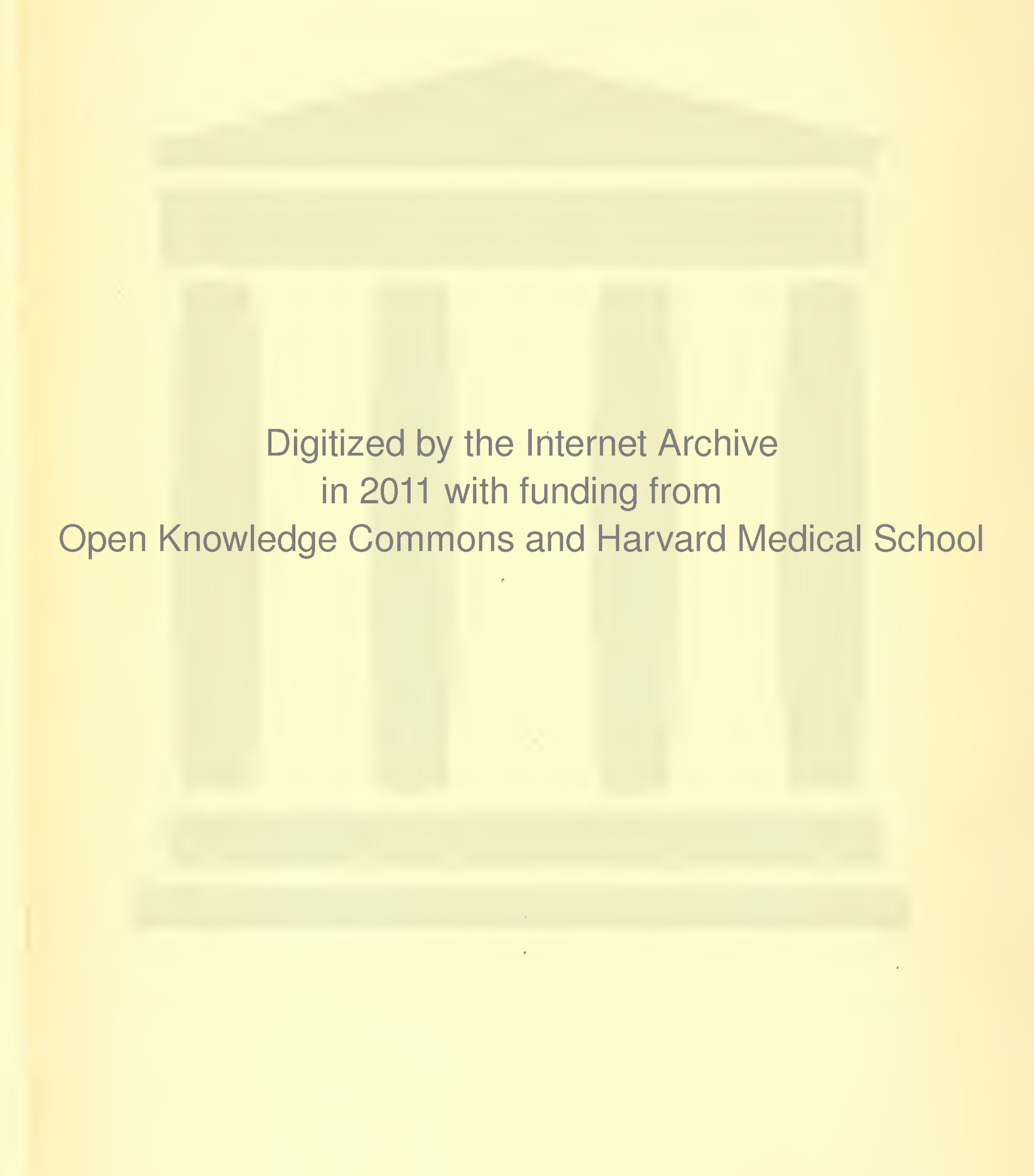



·FROM·THE·FUND·BEQUEATHED·BY·
1819·ROBERT·CHARLES·BILLINGS·1899
TO THE
·BOSTON·MEDICAL·LIBRARY·
Nº 8 THE FENWAY



DAS

DYSENTERIETOXIN.

VON

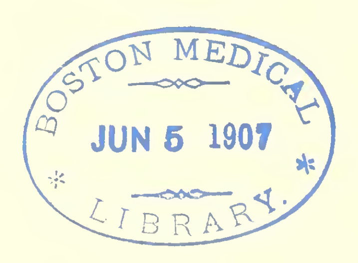
DR. ROBERT DOERR,

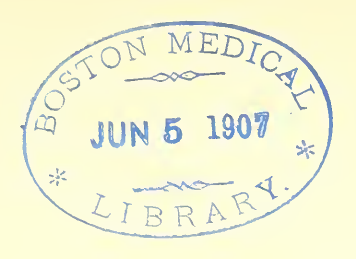
K. UND K. REGIMENTSARZT.

—— MIT ZWEI KURVEN IM TEXT UND EINER TAFEL. ——



VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA.
1907.


BOSTON MEDICAL
JUN 5 1907
LIBRARY.



Einleitung.

Das Problem der Dysenterieätiologie hat erst in den letzten vier Jahren eine befriedigende und erschöpfende Lösung erfahren, hauptsächlich wohl aus dem Grunde, weil die bakteriologische Differenzierungstechnik erst in dieser Zeit jene Ausbildung und Vollkommenheit erreichte, die eine sichere Abgrenzung der bakteriellen Ruhrerreger von ihren nächsten Anverwandten aus der Typhus-Koligruppe ermöglicht. Doch mag auch der Umstand ungünstig eingewirkt haben, daß man die Ruhr klinisch und anatomisch für ein einheitliches Krankheitsbild hielt und demgemäß auch nach einem gemeinschaftlichen Erreger fahndete.

Allerdings sprachen gewichtige epidemiologische Gründe gegen diese unitarische Auffassung. Schon vor jeder sicheren Erkenntnis der Ruhrerreger finden wir bei vielen Autoren bald mehr, bald minder deutlich zwei Formen dieser Infektionskrankheit von einander geschieden: die in den Tropen einheimische, sporadisch und endemisch auftretende Ruhr und die Dysenterie der gemäßigten Klimate, die eine deutliche Tendenz zu epidemischer Ausbreitung verriet und als regelmäßige Begleiterscheinung der Feldzüge des verflossenen Jahrhunderts die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich zog. Auch im klinischen Bilde waren wohl schon frühzeitig Differenzen aufgefallen, so der chronische Verlauf und die Häufigkeit der Leberabszesse bei der Tropenform einerseits, der stürmische, dem Bilde einer akuten Infektionskrankheit mehr entsprechende Charakter der epidemischen Erkrankungen andererseits.

Die mächtig aufblühende ätiologische Forschung hat diesen Unterschied bestätigt, zunächst allerdings nur so weit, als es bloß bei der Tropendysenterie gelang, eine mikroparasitäre Ursache, die Dysenterieamöbe, nachzuweisen. Es ist kekannt, daß die ersten Angaben von Lösch[1]), Koch[2]) und Kartulis[3–6]) die allgemeine Anerkennung nicht sofort zu erringen vermochten; erst die Nachprüfungen von Kruse und Pasquale[7]), Councilman und Lafleur[8]), ferner der

Nachweis einer spezifischen Pathogenität der Dysenterieamöbe für den Katzendarm (Kartulis)[26]) und schließlich die morphologische Abgrenzung derselben von ihrer saprophytischen Doppelgängerin, der Amoeba coli, durch Jürgens[9]) und Schaudinn[10]) beseitigten alle Zweifel an der ätiologischen Bedeutung dieser Befunde.

Damit war freilich das Zustandekommen der zweiten Form, der epidemischen Dysenterie, in keiner Weise geklärt. Hier wurden die Amöben vermißt oder nur harmlose Arten nachgewiesen.

Doch hat die Amöbenforschung insofern einen wichtigen Einfluß auf das Studium dieses Teiles der Dysenteriefrage genommen, als sie zu einer scharfen Abgrenzung der beiden Dysenterieformen führte. Schon Councilman und Lafleur[8]) haben 1891 die Amöbendysenterie von der katarrhalischen oder diphtheritischen Ruhr geschieden, die schon bekannten Differenzen der Krankheitsbilder stärker betont und anatomische Kriterien zur Unterscheidung beider Prozesse aufgestellt. Sie fanden, wie später auch Jürgens[9]), daß die Amöben sich zunächst in der Submucosa ansiedeln und Herde erzeugen, die erst sekundär die Schleimhaut durchbrechen, während bei der katarrhalischen oder diphtherischen Form ohne Amöbenbefund ein entzündlicher oder nekrotisierender Prozeß die Mucosa befällt, der sich erst später auf die anderen Schichten der Darmwand ausdehnt. Lutz[12]) wollte diesen prinzipiellen Unterschied sogar in der Nomenklatur festlegen, und die Tropenruhr, speziell die ägyptischen Fälle, die zumeist untersucht wurden, als Amöbenenteritis bezeichnen. Auch Kruse und Pasquale[7]) vertraten energisch die Auffassung von der totalen ätiologischen und pathologisch-anatomischen Verschiedenheit beider Krankheitsformen.

So drängte alles dahin, nach einem Erreger der epidemischen Dysenterie zu suchen. Den ersten Versuch in dieser Richtung unternahmen Chantemesse und Widal; sie züchteten aus Dysenteriestühlen, sowie aus den Organen eines tödlich verlaufenen Falles kleine, bewegliche, die Gelatine nicht verflüssigende Stäbchen und wollen mit Reinkulturen derselben bei Meerschweinchen positive Infektionsversuche durchgeführt haben. Sie zögerten nicht, diese Bakterien als Dysenterieerreger zu erklären; doch wies Baumgarten bald nach dem Erscheinen ihrer Arbeit nach, daß diese Anschauung in Anbetracht der wenig charakteristischen morphologisch-kulturellen Merkmale der neuen Stäbchen nicht gerechtfertigt sei und wies darauf

hin, daß man auch mit Escherichs Kolibazillus ähnliche Darmaffektionen beim Meerschweinchen erzielen kann, wie sie Chantemesse und Widal beschrieben. Die genannten Autoren erhoben später auf Grund dieser Publikation den Anspruch auf die Priorität der Entdeckung des Ruhrbazillus gegenüber Shiga und Kruse; wir können aber auf Grund unserer heutigen Kenntnisse Baumgartens Kritik nicht nur bestätigen, sondern sogar mit aller Positivität behaupten, daß nach der Beschreibung der beiden französischen Autoren kein Zweifel mehr besteht, daß sie die echten Dysenteriebazillen nicht in den Händen hatten.

Auch die Bemühungen der folgenden Autoren waren nicht von Erfolg gekrönt und beanspruchen gegenwärtig wohl nur mehr ein historisches Interesse. Erst im Jahre 1898 gelang es dem Japaner Kiyoski Shiga[13, 14]) den ersten entscheidenden Schritt zu tun. Er fand in den Entleerungen dysenteriekranker Japaner ein Stäbchen, das morphologisch dem Kolibazillus glich, kulturell aber wesentlich von demselben abwich, vor allem durch sein Unvermögen, Traubenzucker zu vergären; er erklärte dasselbe als den Erreger der japanischen Ruhr vorzüglich deshalb, weil er die außerordentlich wichtige Beobachtung gemacht hatte, daß der fragliche Bazillus vom Serum Ruhrkranker agglutiniert wurde, vom Serum Gesunder oder Typhöser nicht.

Die Priorität der Shigaschen Entdeckung ist wohl nicht anzuzweifeln, wenn auch zugegeben werden muß, daß ihm mehrfache Fehler unterliefen, die geeignet waren, bei der Ähnlichkeit des neuen Bazillus mit dem Bakt. coli in morphologisch-kultureller Beziehung Verwirrung in eine Frage zu tragen, deren sichere Lösung so erwünscht war. Wir finden auch, daß Shigas Arbeit wenig Beachtung fand und daß erst die gründlichen und umfassenden Mitteilungen Kruses[20, 21]) aus den Jahren 1900 und 1901 den Anstoß zu weiteren Untersuchungen gaben. Es wäre aber ungerecht, Shigas Verdienst in dieser Frage völlig in Abrede zu stellen; seine Kulturen haben einer späteren Nachprüfung standgehalten und sich als artgleich mit den Kruseschen erwiesen und Shiga selbst hat in der Folge die Ungenauigkeiten seiner ersten Veröffentlichung richtig gestellt. Es ist auch fraglich, ob Kruse mit seiner Mitteilung solchen Erfolg gehabt hätte, wenn sie nicht allgemein als eine wertvolle Bestätigung und Ergänzung der Arbeit Shigas aufgefaßt worden wäre.

In rascher Folge berichteten jetzt Autoren aus allen Ländern über ähnliche Befunde, so Flexner[24,25]) (Philippinen), Strong[27]) (Nordamerika), v. Drigalsky[28]) (Döberitz), Pfuhl (Alexandrowo), Vedder und Duval[29]) (Nordamerika), Müller[30]) (Steiermark) und Doerr[31]) (Bruck). — Es galt nun zunächst, diese Stämme miteinander zu vergleichen; bei den, wie es vorerst den Anschein hatte, wenig charakteristischen Eigenschaften der beschriebenen Stäbchen war die Frage nach der Identität keineswegs leicht zu entscheiden. Die ersten Zweifel in dieser Richtung äußerte Pfuhl, doch haben erst Martini und Lentz[35]) durch die Agglutination mit hochwertigen Immunseris sichergestellt, daß die Stämme von Flexner (Philippinen) und Strong verschieden seien von den Kulturen von Shiga, Kruse, v. Drigalsky, Pfuhl und Müller und daß diese letzteren untereinander als artgleich angesehen werden müssen. Gleichzeitig stellte auch Lentz[36]) fest, daß Flexnerstämme Mannitlakmusnährböden röten, Shiga-Krusesche nicht.

Auf diese Art zerfielen also die beschriebenen Dysenteriebazillen in zwei Typen, die man nach den Entdeckern wohl am zweckmässigsten als Typus Shiga-Kruse und als Typus Flexner benennen kann. An die ätiologische Bedeutung der Flexnerschen Bazillen wollte man allerdings zunächst nicht recht glauben und die Shiga-Kruseschen Stäbchen galten sozusagen allein als legitime Erreger der epidemischen Ruhr. Erst als Jürgens[38]) in Deutschland, Doerr[32]) in Wien und Enzersdorf, Leiner[39]) und Jehle[71]) in Wien, Duval und Basset[40]) in Amerika bei Kinderdysenterien Stäbchen aus den Entleerungen züchteten, die kulturell und agglutinatorisch den Flexnerschen Originalstämmen völlig glichen, mußte dieser Widerstand aufgegeben werden. Abgesehen davon, daß sich dieser Bazillentypus bei klinisch sicheren Dysenterien oft in Reinkultur im Stuhle fand, wurde er auch vom Serum der Kranken agglutimiert; es sprachen also ganz dieselben Momente für seine Pathogenität, die den Shiga-Kruseschen Bazillen die Anerkennung errangen. Vaillard und Dopter[41]), die noch immer an der Einheitlichkeit des Erregers der epidemischen oder, wie wir jetzt sagen können, bazillären Dysenterie festhalten, stehen mit ihrer Auffassung ziemlich isoliert da und ihre Gründe, die später noch eingehender gewürdigt werden sollen, sind zum Teil erst neuerlich von Flexner[44]) selbst einer abfälligen Kritik unterzogen worden, zum Teil erscheinen sie bereits durch Martini und Lentz[35]) widerlegt.

Toxizität der Shiga-Kruseschen Bazillen.

Zwischen den beiden Erregern bazillärer Dysenterie besteht aber noch ein weiterer, in seiner Bedeutung bis zum Jahre 1904 wenig oder gar nicht gewürdigter Unterschied. Die Shiga-Kruseschen Stämme sind für ein bestimmtes Versuchstier und zwar für das Kaninchen hochgradig giftig, die dem Flexnertypus zuzurechnenden nicht. Injiziert man sehr geringe Mengen ($^{1}/_{20}$ Öse, ja noch kleinere Dosen) lebender Agarkultur großen Tieren (2—4 kg) intravenös oder subkutan, so erkranken dieselben nach 1—3 tägiger Inkubation (je nach der Art der Applikation) unter ganz charakteristischen Symptomen. Die Kaninchen zeigen anfangs eine zunehmende Schwäche der hinteren Extremitäten und können sich, wenn man sie umwirft, nicht mehr aufsetzen; diese Parese steigert sich rasch zur völligen Lähmung, das Tier sitzt nur mehr auf den Vorderbeinen, die beiden Hinterbeine sind völlig schlaff und verbleiben in jeder beliebigen Lage. In manchen Fällen entwickelt sich später auch eine Paraplegie der Vorderbeine; die Temperatur sinkt erheblich ab, die Löffel fühlen sich kalt an. Dazu gesellen sich Diarrhoen, die allerdings nicht ganz konstant sind; den flüssigen Entleerungen ist häufig dunkelschwarzrotes Blut beigemengt, bisweilen bestehen sie gegen das Ende zu überhaupt nur aus dickflüssigem Blute. Manchmal treten zu den Paraplegien der hinteren Extremitäten auch Lähmungen der Sphinkteren und man beobachtet typisches Harnträufeln und unwillkürlichen, beständigen Abgang von Kot. Je nach der Dosis und der Einverleibungsart währt dieses paralytische Stadium $^{1}/_{2}$ bis etwa 2 Tage und endet schließlich mit dem Tode. Kleine Abweichungen von diesem typischen Verlauf kommen vor; so werden unter Umständen die vorderen Extremitäten zunächst befallen oder es zeigen die Tiere ataktische Bewegungen des Schädels, Neigen desselben nach einer Seite, Zähneknirschen, so daß das ganze Bild, wie auch Flexner und Sweet[l. c.]) hervorheben, große Ähnlichkeit mit dem der paralytischen Kaninchenlyssa gewinnt.

Untersucht man die Organe eines eben verendeten Tieres mikroskopisch und kulturell, so erweisen sie sich meist steril. Da man ferner auch mit bei 56° C durch eine Stunde abgetöteten Kulturen dieselben Resultate bekommt, so ergibt sich der Schluß, daß Krankheitsphänomene und Tod nur auf die Resorption löslicher Gifte zurückgeführt werden können, analog der Wirkung lebender Diphtheriekulturen bei subkutaner Injektion von Meerschweinchen.

Mit Flexnerbazillen, Typhus- oder Kolibakterien gelingt es nie, diese Erscheinungen hervorzurufen, wie dies zahlreiche eigene Versuche mir mit völliger Sicherheit bewiesen. Ich habe bei einer stattlichen Anzahl von Kaninchen oft bedeutende Mengen lebender sowie abgetöteter Kultur der genannten drei Arten, sowie auch oft von atypischem Koli (anaërogenes, anindolicum), ferner von Kolispezies aus diarrhoischen Stühlen injiziert und zwar sowohl intravenös als subkutan, ohne auch nur ein einzigesmal die so charakteristischen Erscheinungen der Vergiftung mit Shiga-Kruseschen Bazillen zu erhalten. Daraus ergibt sich auch für mich mit völliger Evidenz der Schluß, daß schon vor Shigas[13]) erster Publikation mit Ruhrbakterien experimentiert worden sein muß. Denn Gilbert und Lion[45]) sahen schon 1888 und 1892 nach intravenöser Injektion von angeblichen Kolikulturen Paraplegien, ebenso Thoinot und Masselin[46]) 1896, die bei 34 von 43 behandelten Kaninchen Ataxie und folgende Parese beider Hinterbeine, sowie Diarrhoen konstatierten.

Shiga selbst und den Autoren, welche nach ihm mit seinen Ruhrerregern experimentierten, konnte natürlich bei der Prüfung der Pathogenität für die gebräuchlichen Laboratoriumstiere die hohe Giftigkeit der Kulturen für Kaninchen nicht entgehen. Shiga konnte Kaninchen durch subkutane Einspritzung von $^1/_{10}$ Öse lebender Kultur töten. Conradi[47]) war der erste, der die Giftigkeit der (durch Chloroform) abgetöteten Kulturen feststellte und bei verendeten Tieren Darmläsionen konstatierte, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem anatomischen Bilde der menschlichen Dysenterie aufwiesen. Er versuchte auch die spezifischen Toxine, wie noch erörtert werden soll, aus den Bakterien zu extrahieren. Auf Grund der Conradischen Versuche kam schon 1902 v. Drigalski[28]) zu dem für die Erklärung des dysenterischen Krankheitsprozesses und die Begründung einer ätiologischen Therapie ungemein wichtigen Schluß, daß die Ruhr als

eine akut einsetzende, mit mehr oder weniger schweren Vergiftungserscheinungen einhergehende Darminfektion aufzufassen sei.

Die späteren Veröffentlichungen brachten immer nur neue Bestätigungen dieser Befunde, so die Arbeiten von Neisser und Shiga[48]) und von Vaillard und Dopter[11, 12]), denen wir die ersten genaueren anatomisch-histologischen Beschreibungen der experimentellen Kaninchendysenterie verdanken, die aber zu der irrigen Auffassung gelangten, daß man mit lebenden Kulturen eine Infektion des Kaninchendarmes hervorrufen könne, trotzdem schon Conradi die allein mögliche Erklärung gegeben hatte, daß der Prozeß lediglich auf der Wirkung spezifischer Toxine beruhen müsse. Auch Müller[30]) und Doerr[31]) konnten sich von der Giftigkeit ihrer Kulturen überzeugen, die namentlich bei der Immunisierung von Kaninchen behufs Gewinnung hochwertig agglutinierender Sera hervortrat. Trotz vorsichtigster Dosierung der abgetöteten Kulturen gingen die Tiere meist schon nach Gaben von $^1/_{30}$—$^1/_{40}$ Öse ein. Ähnlich sprechen sich auch Lentz[37]), Lüdke[51]) und Kikuchi[19, 50]) aus, welch letzerer die enorme Toxizität peritonealer Meerschweinchenexsudate (erhalten mit Shigakultur) für Kaninchen beschreibt. Neuerlich haben noch Flexner und Sweet[44]) mit Autolysaten von Krusestämmen dieselben Krankheitssymptome erzielt, und ähnliche Veränderungen im Darme erzeugt, wie sie schon seinerzeit Conradi, sowie Vaillard und Dopter gesehen.

Auch bei Hunden und Katzen wirkte die subkutane, intraperitoneale, oder intravenöse Einführung lebender oder abgetöteter Kultur tötlich (Shiga, Conradi) und rief hämorrhagische Entzündungen der Darmschleimhaut hervor (Vaillard und Dopter). Größere Tiere wiesen gleichfalls deutliche Vergiftungserscheinungen bei subkutaner Applikation von $^1/_4$—$^1/_2$ abgetöteter Agarkultur auf. Ziegen und Esel reagieren mit hohem Fieber, mangelnder Freßlust und Abmagerung (Lentz[36]), eigene Versuche), Pferde desgleichen bei subkutaner Injektion lebender Bouillonkulturen (Beobachtungen im staatlich serotherapeutischen Institut in Wien).

Soweit waren also die Erkenntnisse zu Beginn des Jahres 1904 gediehen. Man kannte die enorme Giftigkeit der Kruse-Shiga-Bazillen für das Kaninchen und wußte, daß geringe Mengen lebender oder abgetöteter Kultur oder aus den Bakterien gewonnener Extrakte ein Krankheitsbild erzeugen, das aus nervösen Symptomen und Erschei-

nungen von Seiten des Darmes zusammengesetzt war; weiter war sicher gestellt, daß letzteren anatomische Läsionen der Darmschleimzugrunde liegen, die im Wesen in einer haemorrhagisch-nekrotisierenden Entzündung bestanden und den Veränderungen bei der bazillaren Dysenterie des Menschen völlig analog waren. Man hatte ferner beim Hund und bei der Katze eine ähnliche allerdings viel geringere Empfänglichkeit nachgewiesen und sogar für den Menschen war durch Selbstversuche Shigas und Kruses (siehe 37) festgestellt worden, daß subkutane Injektion geringer Dosen abgetöteter Kultur zum Zwecke aktiver Immunisierung schwere Intoxikationen (hohes mehrtägiges Fieber, Kopfschmerzen) im Gefolge hatten.

Doch herrschte in vieler Beziehung noch Unklarheit. So finden wir nirgends die wichtige Tatsache präzis hervorgehoben, daß gerade in dieser Toxizität für Kaninchen ein prinzipieller Unterschied zwischen den beiden Typen der Dysenteriebazillen gelegen sei. Flexnerstämme sind geradezu atoxisch. Man kann mindestens solche Mengen wie von Typhus- oder Colibakterien injizieren, ohne die Tiere zu schädigen. Die typischen Symptome der Intoxikation mit Krusestämmen fehlen auch bei letalen Gaben von Flexnerbazillen und ebenso vermißt man die charakteristischen Veränderungen im Darm. Doerr[32]) hat zuerct 1905 auf Grund seiner in Gemeinschaft mit Kraus[52]) gemachten Erfahrungen über das Dysenterietoxin (s. u.) diese Ungiftigkeit der Flexnerstämme betont und vorgeschlagen, das Experiment am Kaninchen zur Differenzierung beider Arten heranzuziehen besonders dort, wo hochwertige Immunsera oder Mannitnährböden nicht zur Hand sind. Demungeachtet wollen Vaillard und Dopter[11]) mit allen Arten von Dysenteriebazillen gleiche Resultate erzielt haben. Flexner und Sweet[44]) bezweifeln aber, ob sie wirklich mannitvergärende Stämme in Händen hatten, müssen also wohl zur Überzeugung gelangt sein, daß ein durchgreifender Unterschied in dieser Richtung bei den beiden Typen bestehe. Wenn sie also meinen „As tested on rabbits, however, the Shiga type of bacillus is more toxic than the Flexner type," so entspricht diese Fassung wohl nicht ganz den von ihnen selbst gemachten Erfahrungen.

Weiter bestand ein schwerer Irrtum, der für die experimentelle Begründung der autitoxischen Therapie nicht ohne Folgen blieb, in Bezug auf die Giftwirkung der Shiga-Krusestämme für das Meerschweinchen. Shiga gab zuerst an, daß die Tiere nach intraperitonealer

Injektion von $^1/_3$ Öse lebender Kultur nach 24 Stunden verenden. Darin liegt aber nichts merkwürdiges oder charakteristisches. Abgesehen davon, daß, wie Kikuchis[49]) und Doerrs[34]) Agressinexperimente lehrten, oft viel erheblichere Mengen glatt vertragen werden, sind Choleravibrionen, Typhus- oder Colibazillen in gleicher Weise wirksam, natürlich auch Flexnerarten, und oft in bedeutend geringerer Dosis ($^1/_{10}$—$^1/_{40}$ Öse). Der Sektionsbefund besteht in einer serösfibrinösen Peritonitis; es fehlen am Darme auch alle Veränderungen, die in Anologie mit der menschlichen Dysenterie zu setzen wären. Es möge um das Gesagte zu illustrieren, hier folgender Versuch Platz finden.

Eine durch Erwärmen und Toluol abgetötete Kulturemulsion tötete Kaninchen 371 in der Dosis von 0.1 in 48^h bei subkutaner Injektion. Gleichzeitig wurde eine Reihe von Meerschweinchen geimpft und zwar intraperitoneal:

Meerschweinchen		296	und	256	erhielten	0,1	Überlebten
„	„	204	„	298	„	0,5	„
„	„	229	„	122	„	2,0	„
„	„	283	„	210	„	5.0	Tod in 24 Stunden.

Klares, steriles Transsudat in der Bauchhöhle.

In solchen Mengen töten natürlich auch andere Arten aus der Typhus-Coligruppe.

Trotz dieser Tatsachen und trotz Kikuchis bereits zitierten Experimenten, der, um Meerschweinchen sicher zu töten, ein oder mehrere ganze Agarkulturen injizieren mußte, erhielt sich die Angabe von der Toxizität der Shigastämme für Meerschweinchen in der Dysenterieliteratur. Wir begegnen ihr bei Kruse[20]), Lentz[37]), Conradi[47]), und obgleich Kraus und Doerr[53—56]) wiederholt Gelegenheit nahmen, das Unrichtige dieser Auffassung darzutun, auch in den neueren Arbeiten z. B. von Flexner und Sweet, die beide Arten für gleich toxisch für Meerschweinchen erklären und noch hinzufügen, daß die Toxizität nicht notwendig von einer Vermehrung der Bakterien abhänge, weil auch abgetötete Mikroorganismen sehr toxisch wirken. Selbst Rosenthal[57]), dem wir, wie wir gleich hören werden, einen wichtigen Fortschrit in der Dysenterietoxinforschuug verdanken, hat sich von diesem Fehler nicht freigehalten und zum Teile Meerschweinchen als Testobjekt für die antitoxische Wirksamkeit seiner Heilsera verwendet. Nur Vaillard und Dopter[41]), sowie von Dri-

galski[28]) machen eine Ausnahme. Letzterer schreibt: „Meerschweinchen gehen am ersten bei intraperitonealer Einverleibung ein. Das Sektionsbild entspricht etwa dem einer B. coli- bzw. Typhusinfektion."

Natur des Dysenterietoxins.

Zunächst schien man allerdings einig, daß dieses Gift ein Endotoxin im Sinne der herrschenden Lehre sein müsse. Man suchte aus den Shiga-Kruseschen Bazillen, die ja schon in so kleinen Mengen — auch im abgetöteten Zustande — giftig auf Kaninchen wirken, das Toxin durch mehr oder minder eingreifende Verfahren zu extrahieren, die im Wesen eine Auflösung der Bakterienleiber beabsichtigten, um die darin eingeschlossenen Gifte frei zu machen.

Den ersten Versuch in diesem Sinne machte Conradi[47]). Von der Tatsache ausgehend, daß in Bakterienkulturen bakterizide, antolytische Zerfallsprodukte auftreten, die vollkommen wasserlöslich sind, kam er auf die Idee, „auch diejenigen giftigen Zellsubstanzen der Bakterien in Lösung überzuführen, die bisher auf keine Weise ohne erhebliche Herabsetzung ihrer Giftigkeit vom Bakterienleib losgetrennt werden konnten". Er verwendete hierzu das Verfahren der aseptischen Autolyse. Auf einem schwach alkalischen, 3 % Fleischwasseragar mit Zusatz von 1 % Tropon wurden in großen, 20 cm im Durchmesser haltenden Doppelschalen Massenkulturen angelegt. Nach 20stündigem Aufenthalt im Thermostaten werden die Bakterienrasen steril abgekratzt, die zähflüssige Masse mit $^2/_3$ ihres Volums 0,85 % Kochsalzlösung versetzt und in Zentrifugierröhrchen für 24 bis 48^h bei $37{,}5^0$ C gehalten. Die überstehende, klare, gelblich gefärbte Flüssigkeit wird sodann abpipettiert, mit der 5fachen Menge 0,85 % Kochsalzlösung versetzt und durch Berkefeldsche Tonkerzen filtriert. Das Filtrat wird auf seine Sterilität geprüft, und sodann im Vakuum auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ seines Volumens eingedampft. Der Rückstand bildet eben das wasserlösliche Bakteriengift.

Vom Zusatze antiseptischer Substanzen wie Chloroform, Toluol, Senföl u. dgl. vor der Autolyse rät Conradi ab, weil dadurch eine Abnahme der Toxizität herbeigeführt wird. (Dieses Verfahren der antiseptischen Toluolautolyse hatte bekanntlich Ehrlich und Wassermann zur Darstellung des Diphtheriegiftes, sowie der Bakteriengifte überhaupt empfohlen und angewendet). Conradi fand auch, „daß

eine länger als 48^h fortgesetzte aseptische Autolyse stets schlechte Resultate lieferte", resp. daß die resultierenden Giftlösungen durch raschen Abbau der eben freigewordenen Toxine um so schwächer werden, je länger die Brutwärme einwirkt.

Bei Anwendung der aseptischen Autolyse auf Ruhrstämme der Döberitzer Epidemie erhielt Conradi wasserlösliche, bakterienfreie Giftlösungen, welche bei intravenöser Injektion von 0,1 ccm Kaninchen von $2^1/_2$—3 kg innerhalb 48^h töteten. Schon wenige Stunden nach der Injektion sank die Temperatur und es traten auch bald Lähmungen der hinteren, später auch der vorderen Extremitäten ein. Bei der Sektion der verendeten Tiere zeigte die Darmschleimhaut und die serösen Häute linsengroße Hämorrhagien, der Schleimhaut haftete glasiger, blutiger Schleim an. Nach kleineren Dosen ($^1/_{15}$ ccm) verendete nur ein Teil (4 von 6) Kaninchen u. zw. erst nach 4—6 Tagen. „Die Dickdarmschleimhaut war, besonders im letzten Drittel geschwollen, in toto schwärzlich gefärbt und an mehreren Stellen durch Geschwüre zerstört."

Dagegen gelang es Conradi nicht, durch Bouillonkulturfiltrate*) selbst in großen Mengen (bis zu 15 ccm) werden bei intraperitonealer subkutaner noch bei intravenöser Einspritzung irgendeinen Effekt zu erzielen, wobei es gleichgültig war, ob die Kulturen 8, 14 Tage oder vier Wochen alt waren.

Bald darauf berichteten auch Neisser und Shiga [48] über eine andere Methode der Darstellung löslicher Gifte aus Ruhrbakterien, Sie schwemmten eine Agarkultur in 10 ccm Kochsalzlösung auf, töteten eine Stunde bei 60° ab und filtrierten nach 48stündiger Autolyse bei 37° C. durch eine Reichelkerze. 0,2 bis 0,5 ccm des Filtrates intravenös injiziert, töteten Kaninchen innerhalb 2 Tagen. „Die Sektion zeigte hauptsächlich starke Hyperaemie des Dünndarmes, dessen Inhalt schleimig und gelblich war. Während des Lebens bestand starke Diarrhoe."

Zu denselben Anschauungen wie Conradi bekannten sich auch Vaillard und Dopter [41, 42]. In ihrer ersten Mitteilung (Juli 1903) berichten sie gleichfalls über mißglückte Versuche, in flüssigen Kulturmedien gelöste Gifte nachzuweisen. 5tägige Bouillonkulturen durch Porzellanfilter filtriert, lieferten atoxische Flüssigkeiten, von denen man Kaninchen 20, 30, ja 50 ccm intraperitoneal injizieren konnte.

*) Durch Chamberlandkerze, Kitasato-Berkefeld-Filter erhalten.

ohne eine andere Wirkung als eine vorübergehende Abmagerung zu erzielen. Sie leugnen daher beim Shigabazillus die Sekretion echter löslicher Toxine; dagegen erhielten auch sie durch Extraktion der Leiber mit wässerigen Flüssigkeiten ähnliche Substanzen, wie Neisser-Shiga und Conradi. Sie stellten Massenkulturen auf Agar her, töteten durch Chloroform oder Hitze (58°) ab, schwemmten in sterilem Wasser auf und digerierten in geschlossenen Kölbchen bei 37° durch 20—40 Tage. Die klare Schicht, welche sich bildete, wurde dekantiert, war zellfrei (absolument privé de bacilles) und tötete Kaninchen in Mengen von $^1/_2$—1 ccm bei Injektion in die Ohrvene in 18—24^h. Der Obduktionsbefund war meist negativ; nur selten war die Darmschleimhaut hyperämisch oder ödematös. Bei subkutaner Applikation höherer Dosen (1,5—2 ccm) starben die Tiere erst nach 5—11 Tagen, zeigten aber Paresen und Diarrhoen; die Obduktion ergab dieselben Bilder, die Vaillard und Dopter durch die Injektion lebender oder abgetöteter Kultur erhielten. Der Inhalt des Dickdarms bestand aus blutigen Massen, seine Schleimhaut war ödematös, hell- oder dunkelrot gefärbt und wies Ekchymosen, diffuse Hämorrhagien und auf der Höhe der Falten punktförmige Nekrosen auf. Die mesenterialen Lymphknoten waren groß und rot. Ähnliche Wirkungen hatten die Autolysate bei Hunden, nur waren viel größere Mengen erforderlich (5—10 ccm), um die Tiere zu töten, wie ja auch beträchtliche Dosen lebender Kultur bei subkutaner Anwendung injiziert werden mußten (1—2 Agarkulturen), um bei Hunden ein dysenterisches Krankheitsbild und den Exitus herbeizuführen.

Wie schon früher angedeutet, wollen Vailiard und Dopter diese experimentellen Resultate mit allen von ihnen geprüften Stämmen erhalten haben und zwar haben sie nach ihrer Angabe mit Kulturen von Shiga, Kruse, Flexner, Pfuhl und Chantemesse gearbeitet. Sie schließen daraus, daß die in den verschiedenen Ländern gezüchteten Dysenteriebazillen untereinander völlig identisch seien. Diese Behauptung steht so sehr in Widerspruch mit den Ergebnissen der anderen Autoren, daß sie wohl einer Aufklärung bedarf. Flexner und Sweet[14]) meinen, es sei nicht sicher, daß die dem Flexnertypus angehörigen Stämme der beiden Autoren wirklich mannitrötende Arten waren und haben damit wohl das Richtige getroffen. Denn wenn Vaillard und Dopter von einem Flexnerstamm sprechen, so ist diese Bezeichnung nicht genau. Wie bekannt, hat Flexner Stämme

auf den Philippinen gezüchtet, andere in Nordamerika kultiviert und die Untersuchungen von Lentz und Martini[35]) haben ergeben, daß erstere dem Flexnertypus, letztere dem Typus Shiga-Kruse zuzuzählen seien. Es liegt also nahe, daran zu denken, daß die Flexnerkultur Vaillard und Dopter letztere Provenienz hatte.

Noch ein anderer Punkt in den Deduktionen Vaillard und Dopters scheint mir nicht völlig einwandsfrei. Trotzdem sie die Entstehung der Darmläsionen beim Tiere und konsequenterweise auch beim Menschen auf die Wirkung des Ruhrgiftes beziehen und so wie v. Drigalski die Dysenterie als „maladie d'intoxication à siège intestinal" bezeichnen, schreiben sie doch an andrer Stelle: „Ces désordres anatomiques*) sont commandés par la multiplication du bac. dysentérique dans la muqueuse intestinale; il y est, en effet, abondamment réparti." In den tieferen Schichten der Darmwand, in den ödematösen Maschen des adenoiden Gewebes, in den Lieberkühnschen Krypten sollen Dysenteriebazillen bei mit lebender Kultur geimpften Kaninchen in Massen zu finden sein. Da Vaillard und Dopter aber bei kultureller Untersuchung der mesenterialen Lymphknoten, der Milz, der Leber und des Herzblutes in der Regel negative Befunde hatten, so erklären sie doch die Dysenterie als Toxikose und setzen sie in Analogie zur Cholera. Diese Befunde von Ruhrbazillen in der Darmwand von Kaninchen, haben nun etwas unwahrscheinliches an sich: abgetötete Kulturen und sterile Bakterienextrakte rufen ja dieselben Wirkungen hervor, es ist also die Anwesenheit der Bazillen und ihre Vermehrung in der Schleimhaut für die Entstehung der anatomischen Veränderungen nicht erforderlich. Namentlich bei subkutan infizierten Tieren wäre die Ansiedelung der Bazillen an dieser Stelle geradezu rätselhaft, da nach allen Autoren eine Ausbreitung der Keime im Kaninchenorganismus nicht stattfindet und auch Vaillard und Dopter feststellen, „que le bacille ne se généralise pas".

Immerhin wäre es ja denkbar, daß sich intravenös injizierte lebende Dysenteriebazillen beim Kaninchen gerade in der Darmwand ansiedeln, etwa wie Typhusbakterien in der Gallenblase, daß sie sich daselbst weiter vermehren und ihre spezifischen Gifte ausscheiden. Dann würde sich das Kaninchen ähnlich wie der Mensch verhalten; eigene Versuche haben aber ergeben, daß eine experimentelle In-

*) Sc. beim Kaninchen.

fektion des Kaninchens weder vom Darmlumen, noch von der Subkutis oder vom Gefäßsystem aus möglich ist.

Injiziert man größere Mengen lebender Ruhrkeime intravenös, so wäre es ja immerhin leicht möglich, dieselben bei rasch (etwa innerhalb 24^{h}) eintretendem Exitus in der Darmwand nachzuweisen. Bei subkutaner Anwendung werden sie stets vermißt, ebenso bei intravenöser Injektion nicht allzugroßer Mengen. Die Ansicht Vaillards und Dopters über die Verbreitung der Bazillen in der Darmwand bei experimenteller Kaninchendysenterie scheint vielmehr darauf zu beruhen, daß sie Bazillen nur in Schnitten, nicht aber kulturell nachgewiesen haben. Ist nun die oberflächliche Schleimhautschicht nekrotisch, das Epithel zerstört, dann wird der Darm von Kolibakterien und anderen im Darmlumen befindlichen Keimen rasch durchwuchert. Die Abbildung, welche Vaillard und Dopter geben, zeigt auf den ersten Blick, daß diese Vermutung zutrifft; wenn man übrigens einem Tier steriles Toxin injiziert in so geringen Quantitäten, daß der Exitus erst nach einigen Tagen eintritt, so kann man in den Nekrosen und den tieferen Schichten der Darmwand denselben Bakterienreichtum sehen. Das sind aber keine Dysenteriebazillen, wie folgende Versuche lehren:

I. Kaninchen No. 58 erhält am 31. VII. subkutan 1 Öse 24stündige Agarkultur (Kruse). Am 2. VIII. typische Paralysen, am 3. VIII. †. Sektionsbefund: An der Injektionsstelle in der subkutis ein talergroßes, eitriges Infiltrat. Coecum weißlichviolett, zeigt ein enormes, mehrere Millimeter dickes, subseröses Ödem. Im Proc. vermif. einige blutige Fäkalpartikel. Im Coecum dünnflüssiges, von Gasblasen durchsetztes Blut, im Dickdarm dickbreiige, mit Blut untermengte Fäces. Schleimhaut des Proc. vermif. blaß und zart. Schleimhaut des Coecums wässerig geschwollen, zwischen den Falten blaß, auf den Faltenkämmen dunkelschwarzrot, hämorrhagisch infarziert und stellenweise mit mißfarbigen, nicht abziehbaren Belegen bedeckt.

Kulturen angelegt auf Drigalskiplatten:

Leber: steril, ebenso Herzblut (auch größere Mengen in Bouillon), Harn und Galle.

Coecum-, Dünn- und Dickdarminhalt liefert rote Kolikolonien in der Mehrheit, vereinzelte große, schleimige, blaue Kolonien (sämtlich abgeimpft und als Gasbildner agnosziert).

Endlich wurde etwas Ödemflüssigkeit aus der Darmwand unter sterilen Kautelen entnommen und kultiviert. Enthielt einige rote Kolikolonien und ganz vereinzelte blaue, derselben Art angehörig wie die aus dem Darminhalt, schleimig, gasbildend; alle blauen Kolonien im Tierversuch geprüft und atoxisch befunden.

Das Infiltrat in der Subkutis enthielt reichlich kleine, blaue Kolonien. Nicht gasbildend, für Kaninchen in typischer Weise toxisch.

II. Kaninchen 226. 1/4 Öse subkutan am 7. VIII. (Kruse). 9. Paresen. 10. Paralysen. 11. p. m. † hochgradiges Ödem des Coecums und Netzes.

Kulturresultate wie bei 58.

III. Kaninchen 56. 1 Öse Stamm Krakau am 1. VIII, † 3. VIII. Kulturergebnisse negativ wie bei den früheren.

IV. Kaninchen 211. 1/16 Öse Kruse intravenös 7. VIII. 9. VIII. Lähmung aller vier Extremitäten. † 10. VIII. Bei der Sektion Hämorrhagien und Nekrosen im Coecum. Die Kultur aus Coecuminhalt und Coecumwand liefert ausschließlich Koli und Saprophyten. Keine Ruhrbazillen. Herzblut und Milz steril.

Darnach handelt es sich also beim Darmprozeß der Kaninchen auch dann um eine reine Giftwirkung, wenn lebende Kultur injiziert wird. Versuche, die Tiere durch Einführung von Ruhrbazillen per os zu infizieren, gelingen übrigens nie. Auch wenn man das Material nach vorausgegangener Laparatomie in das Coecum direkt einspritzt, siedeln sich die Bazillen nicht auf der Mucosa an, selbst wenn man diese durch chemische Agentien (Ol. Sinapis, Ol. Crotonis) in einen entzündlichen Zustand versetzt hat. Die Kaninchen bleiben, wenn die Operation nur aseptisch ausgeführt wurde, am Leben. (Eigene Versuche.) Es ist also nicht einzusehen, weshalb die Infektion der Schleimhaut von der Subkutis aus gelingen soll.

Kehren wir nun wieder zur Entwickelung unserer Anschauungen über das Dysenterietoxin zurück. Bisher hatte es tatsächlich den Anschein, als ob das Gift der Ruhrbazillen in die Gruppe der Endotoxine gehören würde. Die fehlgeschlagenen Versuche in keimfreien Filtraten selbst älterer Bouillonkulturen und bei Anwendung großer Mengen toxische Produkte nachzuweisen, sprach entschieden dafür.

Da erschienen in kurzer Aufeinanderfolge drei Mitteilungen (im Jahre 1904), die wohl geeignet waren, das Dysenteriegift als ein echtes, lösliches, sezerniertes Toxin hinzustellen und es den bekannten

Toxinen der Diphterie- und Tetanusbazillen als ebenbürtig anzureihen. Zunächst (Februar 1904) berichtete Rosenthal[57, 58]), es sei ihm gelungen auf alkalischer Martinscher Bouillon lösliche Toxine herzustellen. Bei saurer, neutraler oder stark alkalischer Reaktion entwickelten sich nur schwache Toxine, ebenso bei Anaerobiose. Junge (3 tägige) Kulturen lieferten nur schwache Giftlösungen, da 5 ccm des Filtrates so gut wie unwirksam waren: 11 tägige töteten in Mengen von 5,0 Kaninchen in 12 Stunden, bei dreiwöchentlichen Bouillonkulturfiltraten betrug die Dosis letalis 0,2 — 1,0 ccm. Meerschweinchen waren wenig empfänglich, und zeigten selbst nach großen Dosen nur Abmagerung. Auf die subkutane Injektion hin entwickelten sich bei Kaninchen Diarrhoen, Paresen der hinteren Extremitäten, Hypothermie. Die Sektion ergab hämorrhagische Infiltration der Dickdarmschleimhaut und umschriebene, oberflächliche Nekrosen, also dieselben Veränderungen wie die Bakterien selbst oder ihre Extrakte. Das Toxin war im Vergleich zum Diphterietoxin sehr resistent, wurde durch Erwärmen auf 70—100° nur abgeschwächt, jedoch nicht vernichtet, schwache Säuren hatten auf dasselbe keine Wirkung, starke (4 % Salzsäure) oder Natronlauge zerstörten es. Durch Alkohol war es fällbar. Die Frage, warum es anderen Forschern nicht gelang, das Dysenterietoxin auf dem „natürlichen Wege" d. h. durch Filtration von Bouillonkulturen darzustellen, läßt Rosenthal[l. c.]) offen und vermutet nur, daß dieser Umstand entweder mit der besonderen Giftigkeit seiner Kulturen zusammenhängt, oder mit irgendwelchen Eigentümliehkeiten seiner Nährböden.

Im Oktober desselben Jahres konnte Todd[59, 60]) über ähnliche Erfolge berichten. Auch er fand, daß ein gewisses Alkaleszenzoptimum füf die Toxinbildung bestehe, und fügt zur lakmusneutralen Bouillon per Liter noch 7 ccm Normalnatronlauge. Er fand den größten Toxingehalt (Dosis letalis = 1,0 ccm) in vier bis sechs Wochen alten Kulturen und beobachtete, daß nach dieser Zeit die Toxität wieder abnahm. Auch er konnte sich von der Resistenz der Toxins überzeugen, dessen Wirksamkeit durch 4 1/2 Monate unverändert blieb, und welches auch durch einstündiges Erhitzen bei 70° nicht zerstört wurde. Es war fällbar durch Ammonsulfat. Kaninchen verendeten nach intravenöser Injektion von 1,0 ccm. Der Obduktionsbefund bestand in Hyperämie des Dickdarms mit kleinen Hämorrhagien der Schleimhaut. Auch subkutane oder intraperitoneale Einverleibung war wirk-

sam, allerdings erst in größeren Mengen. Empfänglich für das Gift waren außer Kaninchen auch Pferde; Meerschweinchen vertrugen selbst die 50fach letale Dosis für Kaninchen ohne besondere Krankheitserscheinungen. Flexnerkulturen lieferten keine Toxine.

Unabhängig*) von diesen Autoren und zur selben Zeit (5. Oktober 1904) hielt Kraus[52]) in der österreichischen „Gesellschaft für Gesundheitspflege" einen Vortrag, in welchem er die Ergebnisse längerer Versuchsreihen resumierte, die er bereits vor Jahresfrist begonnen und in Gemeinschaft mit mir fortgesetzt.

Auch wir konnten wie Rosenthal in Bouillonkulturen lösliche Gifte nachweisen und konstatieren, „daß die so wenig kulturell voneinander differenten Bazillenarten, wie Typus Shiga und Typus Flexner in ihren pathogenen Eigenschaften für Tiere wie in ihrer Giftbildung vollkommen verschieden sind," da nur Stämme vom Typus Shiga Toxine bilden, nie solche der Flexnergruppe. Die von Kraus und Doerr gewonnenen Toxine waren für Kaninchen tötlich, nicht aber für Meerschweinchen und ließen sich bereits aus zehntägigen Bouillonkulturen darstellen. Auch filtrierte Kochsalzextrakte, aus 24stündigen Agarkulturen durch einfaches, einstündiges Schütteln ohne jede Autolyse erzeugt, waren giftig für Kaninchen. Kraus und Doerr[53—55]) haben später noch wiederholt über ihre Resultate berichtet und speziell die toxinartige Natur des Ruhrgiftes durch den Nachweis eines spezifischen Antitoxins zuerst mit Sicherheit bewiesen. Die ausführliche Veröffentlichung der Arbeiten von Kraus und Doerr[56]) wurde bereits im März 1906 dem Drucke übergeben; da sie erst vor kurzem erschienen, so dürfte es am Platze sein, die auf das Toxin sich beziehenden Details hier zu erwähnen.

Wie hervorgehoben wurde, gelang der Nachweis des Ruhrtoxins schon in jungen (10tägigen) Bouillonkulturen, was gegenüber Todd jedenfalls einen Fortschritt bedeutet; denn bei 3—6 wöchentlichen Kulturen ist ja immer der Einwand zulässig, daß durch Autolyse Endotoxine in Lösung übergeführt werden. Die Dosis letalis betrug für Kaninchen bei intravenöser Applikation der Filtrate (Reichelkerzen) meist 5,0, oft auch nur 2,0; bei älteren Kulturen war die Toxizität viel höher; die tötliche Dosis sank im Durchschnitt bei 3 wöchent-

*) Kraus und Doerr begannen ihre Arbeiten bereits Anfang 1903, und konnten schon im Sommer 1904 den Heilwert hochwertiger Sera bei menschlicher Dysenterie (in Krakau) konstatieren. Das Nähere hierüber a. a. O.

lichen Kulturen auf 0,5—0,3 ccm. Doch hatten wir schon damals ein Filtrat in Händen, das in Mengen von 0,03 bei Kaninchen von 1 kg Körpergewicht unter typischen Symptomen nach 1—2 Tagen letal wirkte. Bei subkutaner Injektion waren viel höhere Dosen erforderlich und die Wirkung nicht so konstant wie bei intravenöser; auch war das Inkubationsstadium und die Krankheitsdauer verlängert. Vom Peritoneum aus wirkten die Filtrate ebenfalls giftig (Dos. let. 1,0—1,5 ccm). Meerschweinchen waren absolut refraktär, und vertrugen die subkutane oder intraperitoneale Injektion von 10,0—20,0 ccm eines Filtrates, das Kaninchen schon in Mengen von 0,3 sicher tötete. Ebenso erwiesen sich Hühner und Tauben als immun. Die Resistenz des Giftes (Haltbarkeit der karbolisierten Filtrate durch Monate) hatten wir gleichfalls beobachtet.

So war durch Rosenthal und Todd die Lehre vom Endotoxin ins Wanken gekommen; erst Kraus und Doerr hatten aber mit Bestimmtheit festgestellt, daß es sich hier ebenso um ein echtes, lösliches, sezerniertes Toxin im engeren Sinne handelt, wie bei der Diphtherie und beim Tetanus.

Die Herstellung von Giftlösungen durch Filtration von Bouillonkulturen war gelungen, die Kulturen hatten, wenigstens bei Rosenthal, Kraus und Doerr kein erhebliches Alter, die Giftigkeit erreichte endlich Werte, die den beglaubigten Toxinen der Diphtherie und des Tetanus nicht nachstehen, besonders wenn man das Gewicht der Versuchstiere (1—2 kg!) in Rücksicht zieht und bedenkt, daß bei den ersten Versuchen von Roux und Yersin[63]) über das Diphtheriegift 30—36 ccm erforderlich waren, um die Tiere typisch akut zu töten und daß erst durch Auswahl der Nährböden und geeigneter Stämme Toxine erzielt wurden, deren letale Dosis ein oder wenige Milligramme betrug. Jedenfalls waren die Giftlösungen, mit denen Kraus und Doerr arbeiteten, stärker als die Autolysate von Neißer-Shiga sowie von Vaillard und Dopter; Conradi gelangte erst durch Eindampfen im Vakuum auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ des Volumens zur Dosis letalis von 0,1 ccm. Endlich sprach auch die leichte Auslaugbarkeit der Gifte aus Agarkulturen (Kraus und Doerr) gegen die Endotoxinlehre und bewies, daß die komplizierten Methoden der zitierten Autoren überflüssig seien.

Als charakteristisch für die Endotoxine galt auch stets, daß es bisher nicht gelungen war, echte Antitoxine zu erzeugen, ja dieser

Umstand ist es eigentlich, der heute noch die Abtrennung der giftigen in Bakterienleibern (z. B. bei den Choleravibrionen, beim Typhus) nachgewiesenen Substanzen von den echten Toxinen rechfertigt. Nun ist es ja bekannt, daß die Herstellung antitoxischer Sera mit Ruhrtoxin leicht gelingt und daß dieselben sich sowohl im Tierexperiment als auch bei der dysenterischen Erkrankung des Menschen als hochwirksam erwiesen haben. Es sei hier nur auf die Publikationen von Todds, Rosenthal, sowie Kraus und Doerr verwiesen, aus denen hervorgeht, daß durch Immunisierung von Pferden mit Shiga-Kruse-Toxin Sera erhalten werden, die nicht nur in vitro das Gift neutralisieren, sondern auch im Kaninchenorganismus präventive und kurative Wirkungen entfalten. Im übrigen gehört die Frage des Dysenterieantitoxins nicht in den Rahmen dieser Arbeit. Nur eines sei noch betont. Mit Rücksicht auf die Versuche Wassermanns, der zeigen konnte, daß die löslichen, filtrierbaren Gifte des Pyocyaneus und ihre Antitoxine bei der Neutralisation in vitro sich anders verhalten, wie die echten Toxine und ihre Antikörper, indem sie nicht dem „Gesetz der Multipla" folgen, haben Kraus und ich das Verhalten des Dysenterietoxins neuerlich (in noch nicht publizierten Versuchen) studiert und sind zu dem Schlusse gekommen, daß dasselbe auch in dieser Hinsicht von den bekannten Toxinen nicht abweicht. Damit wäre auch der letzte Einwand gegen die Auffassung des Ruhrgiftes als eines echten Toxins als widerlegt zu betrachten.

Es muß allerdings zugestanden werden, daß auch die Bakterienleiber der Shiga-Kruseschen Bazillen eine auffallende Giftigkeit besitzen, wie sie nach Kossel[62]) den Diphtheriebazillen (im gewaschenen Zustande!) nicht zukommen soll. Dieser Umstand könnte aber mit der Intensität der Toxinproduktion im Innern der Bakterienzelle, und der Schnelligkeit und Vollständigkeit der Sekretion der fertigen, toxischen Produkte zusammen hängen, ist also mehr gradueller, gewiß nicht prinzipieller Natur. Es genügt völlig, daß das Ruhrtoxin in allen anderen Punkten den bekannten echten Toxinen entspricht, um es als ein solches zu definieren. Man darf nicht vergessen, daß der Endotoxinbegriff hypothetischer Natur ist und in die Bakteriologie eingeführt werden mußte, um Vergiftungserscheinungen durch solche lebende oder abgetötete Bakterien zu erklären, bei denen lösliche Toxine und ihre Antikörper nicht darstellbar waren.

Nach allem, was wir heute wissen, besteht aber beim Ruhrbazillus durchaus nicht die Notwendigkeit, die Endotoxinhypothese heranzuziehen, deren Gebiet übrigens durch die Untersuchungen von Kraus über lösliche Cholera- und Typhusgifte noch eine weitere Einengung erfahren dürfte.

Die Beweiskraft der Untersuchungen von Todd, Rosenthal, Kraus und Doerr ist, soweit sie die Natur des Dysenterietoxins anlangt, bisher nicht von allen Seiten anerkannt worden, was umso merkwürdiger ist, als das antitoxische Experiment die ganze Frage doch vollständig geklärt und weitgehende Analogien zu den Verhältnissen bei der Diphtherie hergestellt hat. Lüdke[51]), Wolff, Vaillard und Dopter[43]), Besredka[64]) und neuerlich Flexner und Sweet[44]) beharren bei der alten Anschauung Conradis und geben neue, zum Teil recht komplizierte technische Kunstgriffe an, um das so leicht zu erzeugende Toxin in löslichem Zustande zu gewinnen. Dies, sowie der Umstand, daß das Dysenteriegift in mancher Hinsicht im Verhältnis zu anderen Toxinen wenig studiert ist, gaben die äußere Veranlassung zu den Versuchen, die im folgenden beschrieben werden mögen.

Herstellung des Toxins.

Zunächst suchte ich Aufklärung zu bekommen, wieso es den Autoren vor Rosenthal nicht gelungen war, durch keimfreie Filtration von Bouillonkulturen Giftlösungen zu gewinnen. Schon Kraus und Doerr hatten die Wahrnehmung gemacht, daß Bouillonkulturfiltrate desselben Stammes das einemal toxisch waren, das anderemal nicht, wobei das Alter der Kultur keine besondere Rolle spielte: 10tägige Filtrate wirkten letal zu 0.5, 2—3 wöchentliche waren noch ungiftig in Mengen von 2,0—3,0, und umgekehrt. (Nebenbei bemerkt sprach diese Beobachtung auch gegen die Bedeutung der Autolyse für das Auftreten der Toxine in flüssigen Kulturmedien.) Einen Fingerzeig gaben hier die Erfahrungen beim Diphtherietoxin und die Angabe Rosenthals, daß saure oder stark alkalische Bouillonen eine geringe Ausbeute an Toxin liefern. Auch Todd erwähnt, daß man auf schwach alkalischer Bouillon schlechte Resultate erhält; er verwendete deshalb Bouillon mit Zusatz von 7 ccm Normalnatronlauge per Liter, wie sie gewöhnlich für das Diphtheriegift benutzt wird. Darnach schien die Alkaleszenz von besonderer Bedeutung für die Intensität

der Toxinproduktion. Um die Frage zu entscheiden, wurde zunächst folgender Versuch herangezogen. Eine größere Menge lakmusneutraler, gewöhnlicher Peptonbouillon (Pepton Witte) wurde in drei Kolben verteilt. Ich bediente mich großer, 5 Liter fassender Kolben, in die nur 2 Liter Bouillon eingefüllt wurden, um der Luft hinreichenden Zutritt zu gestatten. Zum Kolben I fügte ich 1,2 ccm Acidum hydrochloric. conc. (= 0,6 ccm pro Liter), Kolben II blieb lakmusneutral, Kolben III erhielt 20 ccm einer 10 % Lösung von krystallisierter Soda, pro Liter also 4 ccm. Hierauf wurde autoklaviert, und jeder Kolben mit 1 Öse Stamm Krakau am 17. VI. geimpft. In regelmäßigen Intervallen wurden unter allen Kautelen Proben entnommen, durch Reichelkerzen geschickt, und die Filtrate sofort in abgestuften Mengen Kaninchen von 3/4 — 1 kg intravenös injiziert. Auf diese Art mußte auch der Einfluß des Alters der Kultur auf den Toxingehalt zu Tage treten.

Kolben I. (Sauer.)

1. Filtrat vom 22. VI. (5 Tage).
   Kaninchen 19. 2,0 ccm. Überlebt.
   „ 63. 1,0 „ „
2. Filtrat vom 27. VI. (10 Tage).
   Kaninchen 43. 2,0 ccm. „
3. Filtrat vom 2. VII. (15 Tage).
   Kaninchen 70. 2,0 ccm. „
   „ 25. 1,0 „ „
4. Filtrat vom 7. VII. (20 Tage.) (Alkaleszenz = 26 Normalnatronlauge pro Liter bis zum Phenolphthaleïnneutralpunkt. Lakmussauer.)
   Kaninchen 78. 2,0 ccm. Überlebt.
   „ 10. 1,0 „ „
5. Filtrat vom 12. VII. (25 Tage.) (23 ccm Normalnatronlauge. Lakmussauer.)
   Kaninchen 11. 2,0 ccm. Überlebt.
6. Filtrat vom 22. VII. (35 Tage.) (14 ccm Normalnatronlauge. Lakmusalkalisch.)
   Kaninchen 56. 2,0 ccm. 23. Paralyse der hinteren Extremitäten. 24. schwer krank, Nachmittags 4h †.
7. Filtrat vom 11. VIII. (55 Tage.) (22 ccm Normalnatronlauge. Lakmusneutral.)
   Kaninchen 143. 2,0 ccm. 12. gesund, 13. krank, 14. †.
   „ 49. 1,0 „ Überlebt.

In der sauren Bouillon hatten sich also zunächst nennenswerte Toxinmengen überhaupt nicht entwickelt. Erst in 35 Tagen waren 2,0 ccm wirksam; doch trat der Exitus spät, nach mehr als 2 Tagen ein. Nach weiteren 20 Tagen war die Toxizität eher wieder gefallen, da dieselbe Dosis erst in drei Tagen tötete. Vom 4. Filtrat an-

gefangen hatte ich auch nach dem Vorgange Madsens[70]) bei Diphtheriebouillonkulturen die Alkaleszenz der Filtrate bestimmt, und zwar mit Phenolphthaleïn als Intikator, um zu ermitteln, ob die durch das Bakterienwachstum im Nährmedium hervorgerufenen Änderungen der Reaktion in irgend einen Parallelismus mit der Toxinproduktion zu setzen wären. Es fällt nun auf, das daß 4. und 5. Filtrat, die beide gegen Lakmus sauer waren, und zur Erreichung des Phenolphthaleïnneutralpunktes 26 resp. 23 ccm Normalnatronlauge pro Liter benötigten, sich als atoxisch erwiesen; Filtrat 6 war gegen Lakmus alkalisch und bereits schwach toxisch, Filtrat 7 war sauerer, lakmusneutral und hatte in der Giftigkeit anscheinend etwas abgenommen. Auf diese Verhältnisse soll noch später eingegangen werden.

Kolben II. (Lakmusneutral, 22 ccm Normalnatronlauge pro Liter.)

1. Filtrat vom 22. VI. (5 tägig.)
   Kaninchen 65. 2,0 ccm. † 25. VI.
   „ 28. 1,0 „ † nach 8^h? (Starke Coccidiosis.)
   „ 68. 0,5 „ Überlebt.
2. Filtrat vom 27. VI. (10 tägig.)
   Kaninchen 38. 2,0 ccm nach 8^h Paresen. 28. VI. †.
   „ 33. 1,0 „ Überlebt.
   „ 53. 0,5 „ „
3. Filtrat vom 2. VII. (15 tägig, Alkaleszenz 18 ccm N-N-Lauge pro Liter.)
   Kaninchen 86. 2,0 ccm. Überlebt.
   „ 67. 1,0 „ „
   „ 77. 0,5 „ „
4. Filtrat vom 7. VII. (20 tägig, 18. N-Lauge pro Liter.)
   Kaninchen 168. } 2,0 ccm. † 8. VII.
   „ 1. } 2,0 ccm. † 8. VII.
   „ 91 1.0 „ Überlebt.
5. Filtrat vom 12. VII. (25 tägig, 18 N-Lauge pro Liter.)
   Kaninchen 88. 2,0 ccm. 13. VII. Diarrhoe, Ataxie des Kopfes, † 16. VII.
6. Filtrat vom 22. VII. (35 tägig, phenolphthaleïnneutral.)
   Kaninchen 50. 1,0 ccm. 23. Paralyse aller Extremitäten und Tod.
   „ 193. 0,5 „ 24. krank. † am 26. VII.
   „ 160. 0,3 „ Überlebt.
7. Filtrat vom 11. VIII. (55 tägig, 4 Normalschwefelsäure pro Liter.)
   Kaninchen 47. 0,5 ccm. † 13. VIII.
   „ 44. 0,3 „ 12. Paralyse der Vorderbeine. 13. p. m. †.
   „ 150. 0,1 „ 12.—15. krank, erholt sich, geht aber am 16. VIII. ein.

Auch die neutrale Bouillon enthielt also Anfangs nur wenig Gift, indem bis zum 15. Tag Dosen von 2,0 unsicher und spät wirkten. Das 4. Filtrat vom 20. Tag wirkte in dieser Menge akut; beim 6. und 7. sehen wir gleichzeitig mit einer raschen Steigerung der

Alkaleszenz, die sogar den Phenolphthaleïnneutralpunkt überschritt auch ein Emporschnellen der Toxizität auf 0,5 bezw. 0,3.

Kolben III. (Lakmusalkalisch.)

1. Filtrat vom 22. VI. (5tägig.)
   Kaninchen 39. 2,0 ccm. 24. Paresen. 25. †.
   „ 51. 1,0 „ 24. †.
   „ 90. 0,5 „ Überlebt.
2. Filtrat vom 27. VI. (10tägig.)
   Kaninchen 34. 2,0 ccm. 28. Paralyse p. m. †.
   „ 2. 1,0 „ 28. †.
   „ 149. 0,5 „ Überlebt.
3. Filtrat vom 2. VII. (15 Tage.)
   Kaninchen 66. 2,0 ccm p. m. Paralysen † 3. VII.
   „ 98. 1,0 „ † 3. VII.
   „ 55. 0,5 „ † 3. VII.
4. Filtrat vom 7. VII. (20 Tage, 1 Normalschwefelsäure pro Liter.)
   Kaninchen 29. 2,0 ccm. Abends Lähmungen, in der Nacht †.
   „ 73. 1,0 „ 8. VII. früh †.
   „ 79. 0,5 „ 8. VII. völlige Paralyse p. m. †.
   „ 93. 0,3 „ 8. VII. Paralysen, Incont. urinae p. m. †.
   „ 151. 0,1 „ Überlebt.
5. Filtrat vom 12. VII. (25 Tage, 3 Normalschwefelsäure pro Liter.)
   Kaninchen 14. 1,0 ccm. 13. früh †.
   „ 100. 0,5 „ 13. Diarrhöe, 14. schwer krank und p. m. †.
   „ 24. 0,3 „ 13. Paresen, 14. früh †.
   „ 32. 0,1 „ 13. gesund, 14. Ataxie des Kopfes. 15. früh †.
   „ 9. 0,05 „ Überlebt.
6. Filtrat vom 22. VII. (35 Tage, 2 Normalschwefels. pro Liter.)
   Kaninchen 178. 0,5 ccm. 23. Paralysen, 24. früh †.
   „ 12. 0,3 „ 23. ø. 24. †.
   „ 179. 0,1 „ Überlebt.
7. Filtrat vom 11. VIII. (55 Tage, 8 Normalschwefelsäure pro Liter.)
   Kaninchen 46. 0,5 ccm. 12. ø. 13. leicht krank, 14. †.
   „ 41. 0,3 „ 12. ø. 13. leicht krank, 14. †.
   „ 40. 0,1 „ 12. ø. 13. krank. 14, Nachmittags †.

Bei dieser stark alkalischen (an Lakmus geprüft!) Bouillon bildete also derselbe Stamm nicht nur in fünf Tagen Toxine in erheblicherer Menge, sondern es sank nach etwa drei Wochen die Dosis letalis auch auf 0,1 ccm (5. Filtrat) herab. Auch hier stieg der Toxingehalt mit zunehmender Alkalinität der Kultur, allerdings nur bis zu einer gewissen Grenze, da das 7. und 8. Filtrat bereits eine deutliche Abnahme der Giftigkeit aufweisen.

Es hatte sich also ergeben, daß tatsächlich die Alkaleszenz der Bouillon für die Toxinproduktion entscheidend ist; und daß die negativen Versuche Conradis, sowie von Vaillard und Dopter offenbar darauf beruhten, daß sie nicht genügend alkalische Nährflüssigkeiten anwendeten.

Die angeführten Versuche zeigen, daß sich das Dysenterietoxin bei Kaninchen ebenso dosieren läßt, wie andere Gifte bakterieller oder nichtbakterieller Proveninz. Vielleicht erscheint es überflüssig, diese Tatsache hier hervorzuheben. Aber Flexner und Sweet haben bei ihren Autolysaten derartige Schwankungen der individuellen Empfänglichkeit der Kaninchen beobachtet, daß eine sichere Dosierung fast ausgeschlossen erscheint. Sie schreiben: „There are considerable variations of susceptibility to the dysentery toxin among the rabbits. A part only of the rabbits which succumb to the toxin develop the nervous and large intestinal lesions. A given lot of toxin will cause in certain rabbits the nervous and intestinal lesions, and in still other rabbits transitory illness from which they recover, or death without visible lesions. Neither does there appear to be a marked relation between dosage and lesions, or even death. Of a given toxin 0,01 ccm may be fatal to one series of rabbits while another series may survive 0,1 ccm of the same poison, the weights of the rabbits having been about equal. Larger doses usually kill, but the period of survival varies considerably."

Das gilt in dieser Form für intravenös injizierte Bouillonkulturfiltrate gewiß nicht, wie ein Blick auf die obigen Tabellen ohne weiteres ergibt. Ich bin allerdings der Überzeugung, daß die individuelle Resistenz gleich schwerer Versuchstiere von vielen Autoren stark vernachlässigt wird und habe diese Überzeugung auch in meiner Kritik der Bailschen Aggressinversuche entschieden zum Ausdruck gebracht. Wo es sich um Infektionen mit lebenden Bakterien handelt, die für das betreffende Versuchstier wenig pathogen sind, sind diese Schwankungen der Resistenz sogar sehr bedeutend und kann ihr Einfluß nur durch größere Versuchsreihen ausgeschaltet werden. Hier handelt es sich aber um gelöste Gifte, die so appliziert werden, daß Verschiedenheiten in der Schnelligkeit der Resorption nicht in Betracht kommen. Da wäre nun ein absolutes Fehlen jeder Kongruenz zwischen Giftmenge und Giftwirkung sehr merkwürdig. Kleine Differenzen werden natürlich immer zu Tage treten. Sie fehlen ja auch nicht beim Diphtherie- und Tetanusgift; so stellte schon Behring[66]) fest, daß die sicher letale Dosis eines bestimmten Tetanustoxins sechsmal größer war als die Menge, bei welcher kein Tier mehr einging, und ähnliche Erfahrungen hat wohl jeder mit echten Toxinen arbeitende Autor gemacht. Das hindert aber doch nicht

eine sichere Dosierung dieser Toxine. So liegen die Dinge eben auch beim Dysenterietoxin.

Diese Feststellung ist notwendig; denn würden die Beobachtungen von Flexner und Sweet, für intravenös injiziertes Dysenteriegift ihre volle Gültigkeit haben, so würde dem Dysenteriegift eine ganz besondere Stellung zukommen; auch wäre es wohl fast unmöglich, die Wirksamkeit der antitoxischen Sera im Tierexperiment zu erweisen. Übrigens geht auch aus den Versuchen von Kraus und Doerr über das Dysenterieserum hervor, daß die Ermittelung einer sicheren, letalen Dosis beim Shigatoxin keine größeren Schwierigkeiten bietet, als bei anderen echten Toxinen.

Nach dem oben mitgeteilten Versuch war es wünschenswert, das Optimum der Alkaleszenz zu ermitteln. Es wurden also wieder große Mengen lakmusneutraler Peptonbouillon (22 ccm Normalnatronlauge fehlten pro Liter bis zum Phenolphthaleïnneutralpunkt) hergestellt, in große Kolben verfüllt und mit abgestuften Mengen von kristallisierter Soda versetzt.

A. erhielt noch 1 g Soda pro Liter (war für Lakmus schwach alkalisch; 18 ccm Normallauge bis zum Phenolphthaleïnneutralpunkt erforderlich).

B. 3 g (12 ccm Normallauge mußten bis zum Phenolphthaleïnneutralpunkt hinzugefügt werden).

C. 4 g (8 ccm Normallauge-Alkaleszenz).

D. 6 g (4 ccm Normallauge Alkaleszenz).

E. 10 g (6 ccm Normalschwefelsäure über den Neutralpunkt).

Alle Bouillonkolben wurden mit demselben Stamm (Krakau) geimpft und bei 37° C enthalten. Die Prüfung der Reaktionsänderung und Toxizität des Kulturmediums erfolgte, wie früher, in kurzen Intervallen.

A. (1 g Soda pro Liter.)

1. Filtrat vom 18. VII. (Alter der Kultur 5 Tage. Bouillon diffus getrübt, **keine Kahmhaut**. Reaktion: 21 N—L : 1000.)

Kaninchen	37.	2,0 ccm.	19. früh †.
„	198.	1,0 „	Überlebt.
„	186.	0,5 „	„

2. Filtrat vom 23 VII. (10tägige Kultur, **deutliche Kahmhaut**. Reaktion: 14 N-L : 1000.)

Kaninchen	76.	1,0 ccm.	24. früh †.

Kaninchen 124. 0,5 ccm. 26. früh †.
„ 155. 0,3 „ 26. p. m. †.

3. Filtrat vom 2. VIII. (20tägige Kultur. Reaktion = 2 N.-L 1000.)
Kaninchen 18. 0,5 ccm. 4. früh †.
„ 114. 0,3 „ 6. krank, Diarrhöe p. m. †.
„ 16. 0,1 „ 6. gesund, fehlen weitere Beobachtungen.
„ 3. 0,05 „ 3. leicht krank, erholt sich, am 6. scheinbar gesund, geht am 8. ein mit positivem Darmbefund.

4. Filtrat vom 13. IX. (2 Monate alt, Phenolphthaleïnneutral.)
Kaninchen 196. 0,5 ccm. 14. ø. 15. ø. Geht erst am 6. Tage ein. Befund negativ.
Kaninchen 192. 0,3 ccm. 14. ø. 15. ø. 16. blutige Diarrhöe, 17. Paresen, 19. †.
Kaninchen 195. 0,1 ccm. Überlebt.

B. (3 g Soda pro Liter.)

1. Filtrat vom 18. VII. (5tägige Kultur; dicke grauweise Kahmhaut, welche in Bröckeln zu Boden fällt. Reaktion = 3 N.-L : 1000.)
Kaninchen 146. 2,0 ccm. 19. Diarrhöe, Paralysen, 20. früh †.
„ 214. 1,0 „ 19. schwer krank 2h p. m. †.
„ 22. 0,5 „ 19. Paresen 6h p. m. †.
„ 214. 0,3 „ 19. früh †.
„ 149. 0,1 „ 19. ø. 20. krank und p. m. †.

2. Filtrat vom 23. VII. (10tägige Kultur. Reaktion = 4 Normalschwefelsäure pro Liter.)
Kaninchen 102. 0,5 ccm. 24. früh †.
„ 112. 0,3 „ 24. früh †
„ 82. 0,1 „ 24. Paresen, 25. stat. idem, 26. blutige Diarrhöe und †.
Kaninchen 4. 0,05 „ 24. Paralysen, 25. 6h abends †.

3. Filtrat vom 2. VIII. (20tägige Kultur. Reaktion = 6 N.-S.S : 1000.)
Kaninchen 250. 1,0 ccm. 3. früh †.
„ 287. 0,5 „ 3. früh †.
„ 283. 0,3 „ 3. früh †.
„ 6. 0,1 „ 3. krank, 4. schwer krank, 5. früh †.
„ 238. 0,05 „ 3. ø. 4. früh †.
„ 101. 0,01 „ 3. Diarrhöe, 4. nachmittags †.

4. Filtrat vom 13. IX. (2 Monate alt. Reaktion = 4 N.-S : 1000.)
Kaninchen 188. 0,5 ccm. 14. Paresen, 15. †.
„ 278. 0,3 „ 14. Paralysen d. Hinterb., 15. †.
„ 126. 0,1 „ 14. leicht krank, 15. †.
„ 75. 0,05 „ 14. ø, 16. früh †.
„ 176. 0,01 „ 14. ø, 15. leicht krank, 16. früh †

C. (4 g Soda pro Liter.)

1. Filtrat vom 18. VII. (5tägige Kultur; dicke Kahmhaut. Reaktion = 1 N.-N.-L : 1000.)
Kaninchen 84. 1,0 ccm. 19. früh †.
„ 191. 0,5 „ 19. früh †.
„ 132. 0,1 „ 19. ø, 20. Paresen d. Vorderb., 21. früh †.

2. Filtrat vom 23. VII. (10tägige Kultur, Reaktion = 4 N-S: 1000.)
Kaninchen 21. 0,3 ccm. 24. Paresen, Diarrhöe, 28. †.
„ 122. 0,1 „ 24. Paralysen, 25. früh †.
„ 5. 0,05 „ 24. ø, 26. p. m. †.
3. Filtrat vom 2. VIII. (20tägige Kultur, Reaktion = 8 N-Säure: 1000.)
Kaninchen 110. 0,3 ccm. 3. früh †.
„ 8. 0,1 „ 5. früh †.
„ 120. 0,05 „ Überlebt; geht aber nach 9 Tagen mit negativem Befund ein.
4. Filtrat vom 13. IX. (2 Monate alt. Reaktion = 8 N-Säure: 1000.)
Kaninchen 109. 0,3 ccm. 14. ø. 15. Paralysen p. m. †.
„ 7. 0,1 „ Überlebt.

D. (6 g Soda.)

1. Filtrat vom 18. VII. (5tägige Kultur, keine Kahmhaut, Phenolphthaleïn-neutral.)
Kaninchen 200. 2,0 ccm. Überlebt.
2. Filtrat vom 23. VII. (10tägig, dieselbe Reaktion.)
Kaninchen 184. 1,0 ccm. 24. ø. 25. ø. 26. Paresen. 29. †.
„ 177. 0,1 „ Überlebt.
3. Filtrat vom 2. VIII. (20tägig. 6 N-Säure: 1000.)
Kaninchen 111. 1,0 ccm. 3. krank p. m. †.
„ 15. 0,5 „ 3. p. m. †.
„ 220. 0,3 „ Überlebt.
„ 218. 0,1 „ „
4. Filtrat vom 13. IX. (2 Monate. 14. Normalsäure: 1000.)
Kaninchen 145. 0,5 ccm. Überlebt.

E. (10 g Soda.)

Hier trat in den ersten Tagen scheinbar überhaupt kein Wachstum ein und wurde der Kolben nicht weiter beobachtet. Als nach 2 Monaten zufällig der Kolben revidiert wurde, war er getrübt, hatte keine Kahmhaut gebildet, sein Filtrat war völlig atoxisch. Die Reaktion war noch etwas alkalischer geworden (= 10 Normalsäure pro Liter).

Wenn wir diese Tabellen vergleichen, so zeigt sich ohne weiteres, daß Kolben B und C rasch und in größeren Mengen Toxine geliefert hatten, als die anderen.

Das Alkaleszenzoptimum besteht also, wenn man einer lackmusneutralen Peptonbouillon noch 3 gr krystallisierte Soda pro Liter hinzufügt. Die Nährflüssigkeit ist dann an Phenolphthaleïn gemessen so alkalisch, daß pro Liter ca. 10 ccm Normalnatronlauge erforderlich wären, um den Neutralpunkt zu erreichen.

Die Reaktion der Bouillon war in allen Fällen stärker alkalisch geworden, offenbar durch das Wachstum der Ruhrbazillen. Es schien

auch hier wieder ein gewisser Parallelismus zwischen Alkali- und Giftbildung zu bestehen. Das wird besonders deutlich, wenn wir den Ablauf dieser beiden Prozesse graphisch darzustellen suchen, so daß Höhe der Alkaleszenz und Toxizität die Ordinaten, die Zeit die Abszisse bildet. Die ausgezogene Linie entspricht dem Verlauf der Alkalibildung, die gestrichelte dem jeweiligen Giftgehalt.

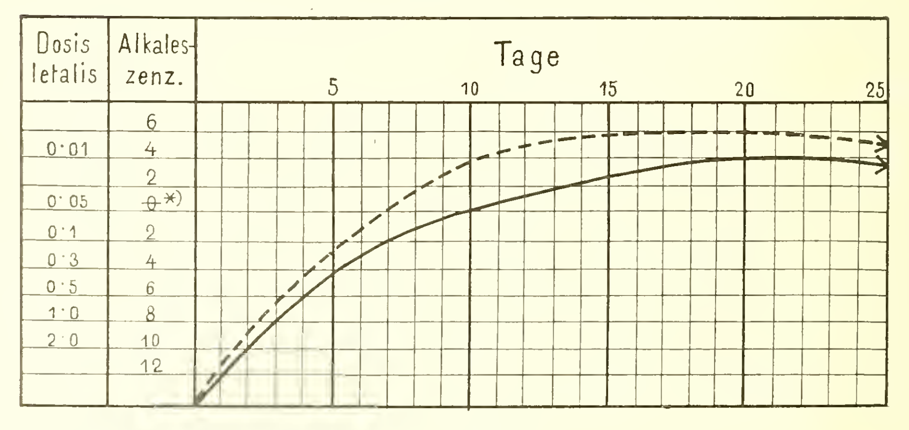
Kolben A.

Dosis letalis	Alkaleszenz.†)	Tage: 5 · 10 · 15 · 20 · 25
	0 *)	
	2	
0·01	4	
	6	
0·05	8	
0·1	10	
0·3	12	
0·5	14	
1·0	16	
2·0	18	
	20	
	22	

*) 0 bedeutet den Phenolphthaleïnneutralpunkt.

†) Ausgedrückt in ccm Normalnatronlauge, die zum Phenolphthaleïnneutralpunkt fehlen.

Kolben B.



*) 0 bedeutet den Phenolphthaleïnneutralpunkt.

Aus dem Vergleiche der beiden Diagramme geht auch hervor, daß einem steileren Anstieg der Alkaleszenzkurve auch ein rasches Anwachsen der Giftigkeit entspricht, Vorgänge, die eben von einer günstigen Ausgangsreaktion abhängen.

Ferner ist die Kahmhautbildung sehr bemerkenswert; man kann sie als direkten Indikator erhöhter Toxinproduktion bezeichnen. Die an Gift reichsten Kolben bildeten auch sehr rasch dicke Kahmhäute (B und C.); bei A sehen wir, daß das erste, wenig giftige Filtrat einer Bouillon ohne Kahmhaut entstammt, Nach weiteren fünf Tagen war derselbe Kolben viel toxinreicher, hatte aber auch eine deutliche Bakterienhaut. Wir werden dieser Erscheinung noch später begegnen.

Kochsalzagarfiltrate.

Eine andere, einfache Methode der Toxingewinnung besteht in der Aufschwemmung junger Agarkulturen in Kochsalzlösung und Filtration durch Reichelkerzen. Kraus und Doerr haben dieses Verfahren geprüft und empfohlen. Da aber Flexner und Sweet nicht in der Lage sind, unsere Resultate zu betätigen, habe ich nochmals Versuche in dieser Richtung angestellt. Ein Teil derselben mag hier wiedergegeben werden.

1. Eine eintägige Kultur des Stammes Kruse auf einer größeren Agarfläche (Agarflasche; die Oberfläche beträgt ca. 130 cm², ist also etwa doppelt so groß wie eine Petri'sche Schale) wurde mit 50 ccm (!) 0,82 % Kochsalzlösung abgeschwemmt, nach 1 Stunde durch Reichelkerzen filtriert, und das auf seine Sterilität geprüfte Filtrat Kaninchen intravenös injiziert:

Kaninchen	264	am	7.	VIII.	4,0.	8. Diarrhöe, Paralysen, 9. †.
„	215	„	7.	VIII.	2,0.	8. früh †.
„	269	„	7.	VIII.	1,0.	8. früh †.
„	213	„	7.	VIII.	0,5.	8. Paralysen, 9. stad. id., 10. †.
„	222	„	7.	VIII.	0,3.	Überlebt.

2. Derselbe Versuch mit Stamm Krakau:

Kaninchen	295	am	7.	VIII.	4,0	ccm.	8. früh †.
„	270	„	7.	VIII.	2,0	„	8. †.
„	209	„	7.	VIII.	1,0	„	8. †.
„	214	„	7.	VIII.	0,5	„	8. Paresen, erholt sich wieder.
„	317	„	7.	VIII.	0,3	„	8. ø, 9. Diarrhöe, nachmittags †.
„	219	„	7.	VIII.	0,1	„	Überlebt.

Die Autolyse ist also durchaus nicht erforderlich. Man gewinnt auch aus den Tabellen von Flexner und Sweet nicht den Eindruck, daß die Dauer der Autolyse einen besonderen Einfluß hat. Denn ein 2, 4 und 9tägiges Autolysat waren unwirksam, ein 3, 5, 6, 7 und 8tägiges toxisch. Die injizierten Mengen betrugen meist 0,5 ccm, waren also gewiß nicht kleiner, als die wirksamen Dosen unserer Extrakte; zudem ist nirgends angegeben, in welchen Kochsalzmengen Flexner und Sweet die Kulturen vor der Autolyse aufschwemmten, sodaß ein genaueres Urteil über ihre Dosierung nicht gefällt werden kann. Auch wird jeder Vergleich hinsichtlich der Wirkung einer länger dauernden Autolyse dadurch erschwert, daß Flexner und Sweet von älteren Autolysaten höhere Dosen (1,0 ccm) injizierten.

Toxinbildung bei Anaërobiose.

Wie schon Rosenthal hervorhebt, entstehen bei Sauerstoffabschluß viel geringere Giftmengen. Eine Nachprüfung bestätigte diese Angabe.

Eine optimal-alkalische Bouillon wurde in einem gewöhnlichen Kolben mit Stamm Krakau beschickt. Eine gleiche Menge derselben Bouillon wurde mit Paraffin überschichtet, sterilisiert, mit derselben Kultur geimpft, sodann durch zwei Stunden Wasserstoff durchgeleitet und schlielich der durch einen Gummipfropf geschlossene Kolben durch Paraffin luftdicht abgedichtet. Nach 10 Tagen wurde filtriert. Das aërobe Filtrat wirkte ziemlich stark.

Kaninchen	526	am	11. VIII.	1,0	ccm.	11. VIII. Nachmittags 5^h †.
„	536	„	11. VIII.	0.5	„	12. VIII. Paralysen 13. früh †.
„	532	„	11. VIII.	0,25	„	12. VIII. Paralysen 13. früh †.
„	523	„	11. VIII.	0,1	„	12.—14. VIII. ø, 17. †.
„	538	„	11. VIII.	0.02	„	12. ø 13. Diarrhoe Nachm. †

Das anërobe war so gut wie wirksam:

Kaninchen 531 am 11. VIII. 2,0 ccm Überlebt.

Toxine in eiweißfreien Nährlösungen.

Verwendet wurde die Nährlösung von Uschinsky und zwar in folgender Zusammensetzung:

Dest. Wasser	1000,0 g.
Glyzerin	30,0 g.
Kochsalz	6,0 g.

Chlorcalcium 1 ccm einer 10 % Lösung in Aq. dest.
Magnes. sulfur. 2 ccm einer 10 % Lösung in Aq. dest.
Dikaliumphosphat 2,0 g
Ammonium lactic. 6,5 g
Natr. asparagin. 3,5 g.

Eine Hälfte wurde lakmusneutral belassen (20 ccm Normalnatronlauge zum Phenolphthaleïnneutralpunkt), die andere mit 14 ccm 10 % Sodalösung versetzt (12 Normallauge pro Liter), beide in völlig reine Glaskolben gefüllt, autoklaviert und am 27. VII. mit Stamm Krakau beschickt. Zuerst entwickelte sich nur eine minimale Trübung, die aber nach ca. einer Woche sehr deutlich war und beständig zunahm. Kahmhautbildung blieb aus. Am 16. VIII., also nach 20 Tagen, wurde durch Reichelkerzen filtriert, das Filtrat intravenös Kaninchen injiziert.

Das Filtrat der lakmusneutralen Hälfte hatte die ursprüngliche Reaktion beibehalten (20 ccm Normallauge : 1000) und war ungiftig:

Kannichen	557.	5,0 ccm,	Überlebt
„	561.	4,0 „	„
„	560.	3,0 „	„
„	559.	2,0 „	„

Das andere Filtrat war etwas alkalischer geworden (9 : 1000), wirkte aber ebenfalls nicht:

Kaninchen	555.	5,0 ccm.	Überlebt.
„	558.	4,0 „	„

Der Rest der alkalischen Kultur wurde weiter im Thermostaten belassen, und am 18. IX., also nach ca. 50 Tagen filtriert. Auch hier waren Gifte in irgend erheblicher Menge nicht zu konstatieren:

Kaninchen	544	subkutan	10,0 ccm.	Überlebt.
„	556	intravenös	10,0 „	„
„	566	„	5,0 „	„

Die nicht filtrierte Kultur, die also die Bakterienleiber selbst in Suspension enthielt, war gleichfalls atoxisch:

Kaninchen	109.	1,0 ccm	intravenös.	Überlebt.
„	127.	0.5 „	„	„

Übertrug man etwas von dieser eiweißfreien Kultur in alkalische Bouillon, so erfolgte rasches Wachstum. Kahmhautbildung und Toxizität stellten sich nach der gewöhnlichen Zeit ein. Darnach gewinnt es also den Anschein, als ob die Shigaschen Ruhrbazillen nicht im-

stande seien, in eiweißfreien Nährsubstraten ihr spezifisches Gift zu produzieren.

Toxizität verschiedener Stämme.

Bei den Diphterie- und Tetanusbazillen hat es sich herausgestellt, daß die Toxinbildung bei verschiedenen Stämmen sehr verschieden ist, ja daß es Diphtheriekulturen gibt, die morphologisch, kulturell und biologisch (durch die Agglutination) von toxischen Stämmen nicht differerenzierbar sind, denen aber das Vermögen der Giftproduktion völlig mangelt.

Diese Verhältnisse bei den Dysenteriebazillen zu untersuchen, war umsomehr geboten, als der Besitz toxischer Stämme für die Herstellung des Heilserums bezw. für die Immunisierung der Pferde von hoher praktischer Bedeutung ist. Es wurde also eine größere Menge lakmusneutraler Bouillon hergestellt, mit 3 g Soda pro Liter versetzt, gleiche Mengen in gleichgroße Kolben verfüllt, autoklaviert, und mit verschiedenen Stämmen geimpft. Nach 10 Tagen wurde filtriert.

I. Stamm Krakau. (Starke Kahmhaut. Reaktion = 1 Normalsäure : 1000).

Kaninchen 526 am 11. VIII. 1,0 ccm, 11. VIII. Nachmittags 5^h †
„ 530 „ 11. VIII. 0,5 „ 12. Paralysen, 13. früh †.
„ 532 „ 11. VIII. 0,25 „ 12. Paralysen, 13. früh †.
„ 523 „ 11. VIII. 0,1 „ 12.—14. ø, 17. †.
„ 538 „ 11. VIII. 0,02 „ 12. o, 13. Diarrhoe, Nachm. †.

II. Stamm Müller. (Leichte Kahmhaut. Reaktion = 6 Normallauge : 1000).

Kaninchen 103 am 11. VIII. 0,5 ccm, 12. VIII. Paralysen, schwer krank und †.
„ 105 am 11. VIII. 0,25 „ 12. ø, 13. früh †.
„ 104 „ 11. VIII. 0,1 „ Überlebt.

III. Stamm Hofer. (Keine Kahmhaut, 8 Normallauge : 1000).

Kaninchen 107 am 11. VIII. 2,0 ccm, 12. VIII. Paresen, 13. Nachmittags †.
„ 106 am 11. VIII. 0,5 „ Überlebt.

IV. Stamm Kruse-Král. (Keine Kahmhaut, 9 Normallauge : 1000.)

Kaninchen 115 am 11. VIII. 2,0 ccm, 12. Nachmittags †.
„ 116 „ 11. VIII. 0,5 „ 12. ø, 13. ø, 14. †.

V. Stamm Wien. (Keine Kahmhaut, 10 Normallauge : 1000).

Kaninchen 108 am 11. VIII. 2,0 ccm, 12. Paralyse, Nachmittags †.
„ 117 „ 11. VIII. 0,5 „ Überlebt.

VI. Stamm Bruck. (Keine Kahmhaut, 8 Normallauge: 1000).
Kaninchen 118 am 11. VIII. 2,0 ccm. Überlebt.

VII. Bact. coli aus dysenterischem Stuhl. (Kahmhaut, 2 Normalsäure: 1000.)
Kaninchen 169 am 11. VIII. 2,0 ccm. Überlebt.
„ 170 „ 11. VIII. 1,0 „ „

Wie man sieht, hatten die Stämme Krakau und Müller die stärksten Toxine gebildet, besonders der erstere, der, bereits 2 Jahre im Laboratorium gehalten, in dieser Richtung alle anderen übertraf und deshalb zu den meisten der im folgenden geschilderten Versuche herangezogen wurde. Der Stamm Bruck war in Dosen von 2,0 ungiftig. Doch war er noch vor Jahresfrist ein kräftiger Toxinbildner, wie ich aus den Versuchsprotokollen von Kraus und mir entnehme; er wird bereits seit 1902 fortgezüchtet und hatte ich gegenwärtig ca. die 60. Generation in Händen. Offenbar war seine Toxizität durch die fortwährenden Nährbodenpassagen gesunken. Ob frisch aus den Dejekten gezüchtete Rassen auch derartige Differenzen auf gleichen Nährböden erkennen lassen, konnte ich, da mir geeignetes Material nicht zur Verfügung stand, nicht eruieren. Immerhin wäre es wichtig, diese Frage zu entscheiden, da sich aus eventuellen Verschiedenheiten der Toxizität vielleicht sowohl der verschieden schwere Verlauf einzelner Fälle, und der malignere Charakter mancher Epidemien erklären ließe.

Die Herstellung von Trockentoxin

gelingt durch Aussalzen der Bouillonkulturfiltrate ohne besondere Schwierigkeit. So wurde eine Giftlösung (Dos. letalis = 0,5 ccm) bis zur Sättigung mit chemisch reinem Ammonsulfat versetzt. Es bildete sich an der Oberfläche eine schlammige, bräunliche, zusammenhängende mehrere Millimeter dicke Haut, die durch Filtration von der Salzlösung getrennt wurde. Die überschüssige Flüssigkeit wurde durch Absaugen auf Tonplatten entfernt, der Rest über Schwefelsäure getrocknet, in 50 ccm dest. Wasser aufgelöst, die Lösung durch drei Tage gegen strömendes Wasser dialysiert, das Dialysat im Thermostaten bei 37 ^{0} C getrocknet und pulverisiert. Es resultierte ein leichtes dunkelbraunes Pulver, das in Wasser sich völlig zu einer schwach opalisierenden Flüssigkeit löste. Es enthielt die spezifischen Toxine.

Versuch: 0,1 g Trockentoxin in 10 ccm steriler Kochsalzlösung gelöst, davon intravenös injiziert am 30. IX.:

1,0 ccm	= 0,01	Toxin	Kaninchen	133.	1. Pares., Diarrhöe, 2. †, positiver Darmbefund.
0,5 „	= 0,005	„	„	134.	1. 0, 2. kr., 3. schwer krank und †.
0,2 „	= 0,002	„	„	135.	1. 0, 2. leicht krank, 3. †, posit. Befund.
0,1 „	= 0,001	„	„	136.	1. 0, 2.—4. 0, 5. †.

Eine andere Methode ist die Alkoholfüllung. $^1/_2$ l Toxin (Dos. let. = 0,5 ccm) versetzt mit dem sechsfachen Volum absoluten Alkohols lieferte einen weißen, großflockigen Niederschlag, der sich rasch sedimentierte. Nach Dekantieren des Alkohols wurde das Präzipitat getrocknet und pulverisiert. Das Pulver war licht, graubraun. Seine Toxizität zeigt der folgende Versuch:

Versuch: 1,0 g in 100,0 g steriler Kochsalzlösung gelöst, davon intravenös injiziert am 7. I. 1907:

10,0 ccm	= 0,1	Toxin.	Kaninchen	386.	† 8. I.
5,0 „	= 0,05	„	„	335.	9. Paralysen.
2,0 „	= 0,02	„	„	348.	8. 0, 9. †.
1,0 „	= 0,01	„	„	371.	9. Paresen, 10. Paralyse, 14. †.

Resistenz der Giftlösungen.

Allen Autoren, die sich mit dem Studium des Dysenterietoxins beschäftigt haben, war seine große Widerstandsfähigkeit gegen die verschiedensten Einflüsse aufgefallen, die andere Toxine z. B. das Diphtherie- oder namentlich das Tetanustoxin leicht abschwächen oder zerstören. Sehr bald war es bekannt, daß man Suspensionen von Dysenteriebazillen durch 1^h auf 70^0 erhitzen könne, ohne ihre Giftigkeit wesentlich zu alterieren. Ebenso verhalten sich nach Vaillard und Dopter die zellfreien, sterilen Autolysate, welche Temperaturen von 70—75^0 ohne Schaden eine Stunde ausgesetzt werden können; 75—80^0 schwächten zwar die toxische Wirkung ab, hoben sie aber nicht auf, da nach intravenöser Injektion von 4 ccm die Kaninchen eingingen, allerdings erst nach 3, 8 oder 11 Tagen, während das nicht erhitzte Autolysat in Mengen von 1 ccm bereits in 24^h letal war. Erst wenn die Temperatur 80^0 überschritt, war das Autolysat ungiftig, selbst in großen Dosen.

Über die echten Giftlösungen, wie sie Rosenthal, Todd, Kraus und Doerr hergestellt, existieren widersprechende Angaben.

Rosenthal erwähnt, daß sie durch Erwärmung bis 70—100° C zwar abgeschwächt, aber nicht zerstört werden; Todd hingegen schreibt: „The toxin . . . . is not destroyed by heating at 70° C for 1 hour, though exposure to 80° C for an hour seems to entively destroy it."

Ich habe mit einer Giftlösung experimentiert, von der 0,5 ccm sicher letal waren. 1,0 tötete Kaninchen 200 akut.

Kaninchen 200. 17. VII. 1,0 Toxin, nachmittag schwerkrank, 18. früh †.

Diese Lösung wurde à 10 ccm in sterile Eprouvetten verteilt und diese in das Wasserbad gestellt, wenn die Temperatur 5° C unter dem beabsichtigten Maximum stand. Ein Vorversuch mit Bouillon hatte gezeigt, daß die Zeit, die bei gegebener Größe der Heizflamme notwendig war, um das Wasserbad bis zur gewünschten Höhe zu erwärmen, auch ausreichte, die Toxinlösung entsprechend zu erhitzen. Diese Vorsichtsmaßregel wurde angewendet, um z. B. beim Erwärmen auf 100° C die Giftlösung nicht allzulang Temperaturen von 80—90° C auszusetzen, die an sich schon von Einfluß sein konnten. In entsprechenden Intervallen wurden die Röhrchen herausgenommen und beim Erwärmen bis 80° die dreifache, über 80° die vierfache letale Dosis intravenös Kaninchen injiziert.

1. Toxin erhitzt auf 60° C am 17. VII.:

durch 15'	Kaninchen	121	1,5 ccm,	6^h Nachmittags schwer krank, 18. früh †.
„ 30'	„	130	1,5 „	in 8^h †.
„ 60'	„	139	1,5 „	18. Blutige Diarrhöe, 19. Paral., 20. †.
„ 120'	„	148	1,5 „	19. schwer krank (nach 40^h), 20. stat. id. 21. †.

Nach einer Stunde war also die Wirkung verzögert; außerdem hatten die Tiere 139 und 148 einen positiven, 121 und 130 einen negativen anatomischen Darmbefund, vielleicht infolge der kürzeren Krankheitsdauer. Jedenfalls glaube ich in diesem Erhitzen hochwirksamer Giftlösungen auf 60—70° ein Mittel gefunden zu haben, um die ziemlich inkonstanten Darmveränderungen sicherer zu erzeugen, vielleicht weil eben die neurotoxische Komponente der Giftlösung intensiver geschädigt wird, die rasch den Tod herbeiführt und so das Zustandekommen schwererer Darmläsionen vereitelt. Eine andere Erklärungsmöglichkeit läge darin, daß zwar das nämliche Gift auf Nervensystem und Darm wirkt, daß aber der Darm schon durch geringere Dosen affiziert wird, als die nervösen Zentralorgane (s. übrigens weiter unten über die Wirksamkeit des Toxins).

2. Toxin auf **70⁰ C** erhitzt am 19. VII.:

durch	1′ —	Kaninchen	113. —	1,5 ccm.	nachmittags schwer krank, 7 h abends †.
durch	5′ —	Kaninchen	123. —	1,5 ccm.	20. früh †.
„	15′ —	„	125. —	1,5 „	20. früh †.
„	30′ —	„	131. —	1,5 „	20. †.
„	60′ —	„	138. —	1,5 „	20. krank, 21. früh †.

123, 125 und 131 hatten negativen Darmbefund, 113 lediglich ein subseröses Coecumödem, 138 wieder starke Veränderungen (Transsudat in der Bauchhöhle, ödematöse und hämorrhagisch infarzierte mesenteriale Lymphknoten, enormes submuköses Ödem des Blinddarmes).

3. Toxin auf **80⁰ C** erhitzt am 17. VII.:

durch	1′ —	Kaninchen	140. —	1,0 ccm.	18. Paresen, abends †.
„	3′ —	„	142. —	1,0 „	Überlebt.
„	5′ —	„	141. —	1,5 „	„
„	15′ —	„	187. —	1,5 „	„
„	30′ —	„	189. —	2,0 „	„

4. Toxin auf **90⁰ C** erhitzt am 17. VII.:

durch	1′ —	Kaninchen	147. —	1,0 ccm.	Überlebt.
„	3′ —	„	156. —	1,0 „	„
„	5′ —	„	157. —	1,0 „	„
„	10′ —	„	183. —	2,0 „	„
„	15′ —	„	185. —	2,0 „	„

5. Toxin auf **100⁰ C** (17. VII.):

durch	1′ —	Kaninchen	194. —	2,0 ccm.	Überlebt.
„	3′ —	„	196. —	2,0 „	„

Die Giftlösungen ertragen somit Temperaturen von 60—70⁰ C durch 30′ ohne Abschwächung; bei 1—2 stündigem Erwärmen ist der exitus deutlich retardiert. Erhitzen auf 80⁰ schwächt die Toxine rasch, schon nach 1 Minute, nach 3 Minuten ist die doppelte, nach 5 Minuten die 3 fache tötliche Dosis völlig unwirksam. 90—100⁰ zerstören die Gifte schon bei einer Einwirkungsdauer von nur einer Minute.

Ebenso widerstandsfähig sind die Giftlösungen gegen das Licht. Das auch zum vorigen Versuch benutzte Filtrat wurde in offenen Kulturschalen in dünner Schichte und auf weißer Unterlage dem direkten Sonnenlicht exponiert. Nach 1, 3, 7 und 10 Stunden wurden je 1,0 ccm intravenös injiziert. Alle Kaninchen verendeten noch in der darauffolgenden Nacht.

Ein besonderes Kapitel, dessen Bearbeitung ich mir noch vorbehalte, bildet die Resistenz gegen die Einwirkung von Säuren. Nach Rosenthal sind schwache Säuren ohne Einfluß, starke z. B. Salzsäure (4 %) zerstören das Dysenterietoxin.

Als ich nun 5 ccm eines Toxins*) mit 0,1 Acid hydrochloricum concentr. versetzte und davon 2,0 ccm Kaninchen 182 intravenös injizierte, starb das Tier in der folgenden Nacht. Daraus hätte sich ergeben, daß 2 % Salzsäuregehalt das Gift nicht schädigen.

Bei einer anderen Gelegenheit (Resistenzprüfung gegen Trypsinwirkung) hatte ich gewissermaßen als Kontrolle eine ebenso starke Toxinlösung mit einer ebenso großen Menge Salzsäure und Trypsin versetzt. Ich erwartete, daß die Tiere, die mit dieser Lösung injiziert werden, eingehen müßten, da ja das Trypsin in saurer Flüssigkeit inaktiv ist und die Säure, nach dem obigen Versuch unschädlich war. Doch blieben alle am Leben:

13. IX.	0,5 saures Toxin	Kaninchen	163.	Überleben sämtlich.
	1,0 „ „	„	164.	
	2,0 „ „	„	173.	

Mir fiel der Widerspruch auf; ich erinnerte mich jedoch, daß ich im ersten Versuch das Toxin vor der Injektion mit Sodalösung neutralisiert hatte, da ich Bedenken trug, eine so stark saure Flüssigkeit direkt in den Kreislauf einzuführen.

Um diesen Dingen auf die Spur zu kommen, habe ich nachstehendes Experiment ausgeführt. Die verwendete Giftlösung hatte folgenden Titre:

Kaninchen	144	am 26. X.	1,5	ccm.	† 27. früh.
„	158	„ 22. X.	1,0	„	† 23. früh.
„	159	„ 22. X.	0,5	„	23. krank, 24. früh †.
„	152	„ 22. X.	0,2	„	† 23. früh.
„	153	„ 22. X.	0,1	„	23. ø, 24. krank, 25. †.

Es wurden nun 20 ccm versetzt mit 0,4 ccm Ac. hydrochloric. conc. und bis zum nächsten Tage stehen gelassen; hierauf injiziert (am 24. X.).

Kaninchen	161.	2,0 ccm.	Überlebt.
„	163.	2,0 „	„

Der Rest der sauren Giftlösung wurde mit concentr. Sodalösung neutralisiert bis zur deutlich alkalischen Reaktion, und abermals 24 h stehen gelassen.

*) Dos. let = 0,3 ccm.

Von dieser Flüssigkeit, die ja durch das Hinzufügen von Sodalösung noch stärker diluiert war, bekam am 25. X.

Kaninchen 165. 2,0 ccm, am 26. krank, erholt sich aber und bleibt gesund.
„ 166. 2,0 „ „ 26. schwer krank, 27. früh †.

Die Wiederholung hatte das nämliche Ergebnis. — Es wurde in derselben Weise angesäuert, das saure Toxin 24^h stehen gelassen und am 27. X.

Kaninchen 391. 3,0 ccm, intravenös injiziert. Bleibt gesund am 28. und 29., 30. früh † mit negativem Befund.

Neutralisiert und am 28. X. injiziert, war die Lösung für zwei Tiere tötlich:

Kaninchen 336. 2,0 ccm. † **29. früh.**
„ 327. (Großes Tier). 3,0 ccm. † **29. früh.**

Auch Salpetersäure hatten denselben Effekt. 20 ccm Toxin + 0,5 ccm Acid. nitric. durch 24^h bei Zimmertemperatur gehalten. davon injiziert:

Kaninchen 352 am 24. X. 1,0 ccm. Bleibt gesund bis 30. Geht dann mit negativem Befund ein (kleinere Dosis!).
Kaninchen 388 am 24. X. 2,0 ccm. Bleibt gesund.

Neutralisiert und nach 24^h injiziert:

Kaninchen 385 am 25. X. 2,0 ccm. 26. schwer krank, Paresen 27. früh †.
„ 337 am 25. X. 2,0 ccm. 26. schwer krank, Paralysen 27. früh †.

Beide Tiere zeigten schwere Darmveränderungen.

Noch bedeutungsvoller und beweisender ist folgendes Experiment.

I. 20,0 ccm Toxin mit 0,4 ccm Acid. hydrochl. conc. versetzt und bis zum nächsten Tage stehen gelassen, waren ungiftig:

Kaninchen 361 am 31. X. 2,0 ccm, intravenös. Überlebt ohne Krankheitserscheinungen.
„ 396 „ 31. X. 4,0 ccm, intravenös. Ebenso.

Hierauf wurden der sauren Toxinlösung 2,0 ccm. conc. sterile Sodalösung hinzugefügt; die Reaktion war gegen Lakmus deutlich alkalisch. Nach 24stündigem Stehen ergab die Toxizitätsprüfung:

Kaninchen 302 am 1. XI. 2,0 ccm, intravenös † 2. früh.
„ 341 „ 1. XI. 4,0 ccm, „ † 2. früh (positiver Darmbefund).

II, 20,0 ccm Toxin + 0,2 Acid. sulfuric. conc. davon:

Kaninchen 399. 2,0 ccm, intravenös. Überlebt.

Sodann alkalisiert mit 5,0 ccm Sodalösung. In Anbetracht der erheblichen Verdünnung erhielt nach 24^h:

Kaninchen 336. 3,0 ccm, intravenös am 1. XI., 2. früh † (schwere Darmveränderungen).

III. 20,0 ccm abgetötete stark verdünnte Kulturemulsion:

Kaninchen 400 am 1. XI. 2,0 ccm, intravenös † 2. früh.

Die Emulsion mit 0,4 Acid. hyrrochl. conc. nach 24^h:

Kaninchen 372 am 31. X. 2,0 ccm. Überlebt.

Neutralisiert mit 2,0 ccm Sodalösung. — Nach 4 Stunden injiziert:

Kaninchen 344 am 2. XI. 2,0 ccm. 3. XI. Paresen der Hinterbeine. 4. XI. †.

Nach 24 Stunden langem Stehen der neutralisierten Emulsion:

Kaninchen 352 am 3. XI. 2,0 ccm, † 4. XI. früh.

Ein weiterer Versuch mit Essigsäure fiel negativ aus, d. h. die Toxinlösung war nach 24 stündigem Stehen noch immer toxisch.

Die Versuche werden gegenwärtig fortgestzt (abgestufte Säuremengen, Prüfung nach verschiedenen Zeitintervallen, Immunisierung mit sauren atoxischen Lösungen) und auf andere Toxine ausgedehnt*).

Für das Dysenterietoxin scheint erwiesen, daß es nach Art schwacher Basen von Mineralsäuren (Salz-, Schwefel, Salpetersäure) gebunden und aus seinen Verbindungen durch starke Alkalien befreit wird.

Diese Tatsachen erinnern übrigens an die Untersuchungen Morgenroths[17]) am Cobragift, der zeigen konnte, daß Salzsäure gewisse Veränderungen an diesem Toxin erzeugt (Koktostabilität, Aufhebung der Neutralisierbarkeit durch Antitoxin, Verschwinden des hämolytischen Vermögens), die durch chemische Reaktionen wieder rückgängig gemacht werden können.

Durch Trypsin wird das Dysenterietoxin selbst bei stundenlanger Einwirkung nur wenig alteriert. Das zum Versuch verwendete Trypsin (von Merck) hatte sich bei der Prüfung als recht wirksam erwiesen. Eine große Flocke von Karminfibrin in 0,2 % Sodalösung suspendiert, wurde bei 37° C durch eine Spur des Pulvers in drei Stunden völlig gelöst. 10 ccm Toxin wurden nun so alkalisiert, daß die Reaktion an Phenolphthaleïn geprüft, der einer 0,2 % Sodalösung entsprach, darauf für sieben Stunden in den Thermostaten gebracht, und nach weiterem zwölfstündigen Stehen bei Zimmertemperatur intravenös injiziert (1. X.).

Kaninchen 13.	0,5 ccm.	2. 0,	3. †. (?)
„ 23.	1,0 „	2. 0.	4. früh †.
„ 26.	2,0 „	2. 0,	4. früh †.

*) S. Wiener klin. Wochenschr., No. 1, 1907: „Über ungiftige, dissoziierbare Verbindungen der Toxine.“

Dabei war die Giftlösung ziemlich schwach, wie die Kontrollen zeigen (1. X.):

Kaninchen 27. 0,5 ccm. 2. o, 4. Nachmittags †.
„ 31. 1,0 „ 2. Pares. der Vorderb., 3. früh †.
„ 36. 2,0 „ 2. Paralyse, schwer krank, 3. früh †.

2. Versuch (Dos. let. des Toxins 0,5 ccm), nach zehnstündiger Trypsinverdauung bei alkalischer Reaktion:

Kaninchen 52 am 18. X. 1,0 ccm. 19. früh †.
„ 57 „ 18. X. 2,0 „ 19. „ †.

Auch die Galle entgiftet das Dysenterietoxin nicht. Geprüft wurde vorzüglich normale Kaninchengalle, die man von größeren Tieren in ganz erstaunlichen Quantitäten (60 ccm und darüber) erhält, wenn man das Duodenum eröffnet, den Ductus choledochus von der Papille aus sondiert und das abtropfende, lichtgrüne Sekret in sterilen Gefäßen auffängt.

1. Versuch (15. X., 7 Uhr abends).

Kontrolle:

1,0 ccm Toxin intravenös. Kaninchen 30. 16. früh †.
1,0 ccm Toxin + 1,0 Galle (das Gemenge durch 2 $^1/_2$ Stunden bei 37 ^{0} C. gehalten:) intravenös. Kaninchen 35. 16. Paralyse, mittags †.
1,4 „ „ + 0,6 „ Kaninchen 42. 16. früh †.
2,0 „ „ + 2,0 „ „ 45. 16. „ † (positiv. Darmbefund!).
2,6 „ „ + 1,4 „ „ 54. 16. Paralyse, mittags † (positiver Darmbefund).

2. Versuch (Dos. let. des Toxins 1,0 ccm) am 14. X.

1,0 ccm Toxin + 1,0 Galle. (1 Stunde bei 37 ^{0} C.) Kaninchen 58. 16. früh † (positiver Befund!).
1,0 „ „ + 0,1 „ Kaninchen 71. 15. p. m. †.
2,0 „ „ + 2,0 „ „ 61. 15. p. m. †.

Darnach hat also die Galle keine besondere Wirkung auf das Dysenterietoxin, während andere Bakteriengifte nach den Forschungen von Carrière[68]) und Nencki[69]) durch Galle leicht entgiftet werden. Diese Tatsache, sowie die Unempfindlichkeit gegen das tryptische Ferment sind nun von ganz besonderer Bedeutung für die Erklärung einer Reihe von Experimenten die wohl eine ausführliche Besprechung erheischen.

Wirkung des Kaninchendünndarmes auf das Dysenterietoxin.

Wenn man Giftlösungen Kaninchen intravenös injiziert, so entwickeln sich eigentümliche Veränderungen der Darmschleimhaut, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Bilde der menschlichen Dysenterie aufweisen. Sie entstehen auch bei Injektion von lebenden oder abgetöteten Bakteriensuspensionen, sowie von Bakterienextrakten und sollen später noch genauer beschrieben werden.

Über die Lokalisation dieser Darmerkrankung sind nun die verschiedenen Autoren (Conradi, Vaillard und Dopter, Flexner und Sweet) nicht einig, vielleicht deshalb, weil sie mit sehr verschieden hergestellten Kulturextrakten gearbeitet haben. Verwendet man Bouillonkulturfiltrate, so ist der Sitz der pathologischen Prozesse außerordentlich konstant. Bei ungefähr 120 Sektionen war stets das Coecum ergriffen, in seltenen Fällen der anstoßende Teil des Colon etwa in einer Länge von 10—15 cm; der Processus vermiformis, der übrige Dickdarm und insbesondere der Dünndarm waren immer normal.

Dieses Freibleiben des Dünndarmes besteht bekanntlich auch bei der menschlichen Dysenterie. Als Erklärung hierfür konnten zwei Möglichkeiten in Anspruch genommen werden: entweder besitzt das Coecum eine besondere Affinität zum löslichen Dysenterietoxin im Sinne der Vorstellungen Ehrlichs oder vermag der Dünndarm das in den Gefäßen seiner Wand zirkulierende und ins Gewebe austretende Gift auf irgendeine Weise zu zerstören oder unschädlich zu machen.

In ersterer Hinsicht habe ich nun keine einwandsfreien Resultate erhalten. Nach Art der Experimente von Wassermann und Takaki mit Tetanusgift und Gehirn empfänglicher Tiere wurden Organemulsionen hergestellt, abgemessene Quantitäten mit Toxin von bekanntem Titre gemengt, die Gemische durch zwei Stunden im Thermostaten gehalten, um die Bindung des Giftes durch die Organzellen zu ermöglichen, hierauf filtriert und die Filtrate Kaninchen intravenös injiziert.

1. Versuch. (Toxin B., dos. letalis = 0,3 ccm.)

Das Coecum eines normalen, eben durch Nackenschlag getöteten Kaninchens wurde von den faeces durch Waschen sorgfältig befreit, mit 10 ccm Toxin verrieben, hierauf 20,0 Kochsalzlösung hinzugefügt.

Das Gemenge nach 2^h bei 37° C durch Reichelkerzen filtriert, das Filtrat injiziert und zwar:

Kaninchen	601	am	23. VII.	1,0 ccm.	Überlebt.
,,	602	,,	23. VII.	3,0 ,,	,,

Ein Kontrollversuch mit den Nieren desselben Tieres ergab:

Kaninchen	604	am	23. VII.	1,0 ccm.	24. früh †.
,,	603	,,	23. VII.	3,0 ,,	24. früh †.

Die Coecalwand schien also hier in der Tat im Gegensatz zur Niere das Gift zurückzuhalten. Groß war das Bindungsvermögen jedoch nicht, wenn man bedenkt, daß das Toxin durch Kochsalz auf das dreifache verdünnt war und durch das wasserhaltige Coecum eine weitere Diluition erfahren hatte. Es war kaum mehr als die dreißigfach letale Dosis gebunden worden. Größere Mengen konnten nicht geprüft werden, da die Ausbeute an Filtrat durch die Reichelkerze eben nur 4 ccm betrug.

In den folgenden Versuchen schlug ich daher einen anderen Weg ein. Es wurde die Toxinorganmischung nach vollzogener Bindung durch sterile Papierfilter bis zur erreichbaren Klarheit koliert, die Filtrate, die ja bakterienhaltig sein konnten oder mußten (z. B. bei Anwendung von Darmbrei) toluolisiert, bis zum nächsten Tage stehen gelassen, hierauf vom Toluol befreit und Kaninchen in abgestuften Mengen intravenös injiziert. Die Organe stammten stets von eben getöteten Kaninchen.

2. Versuch (28. VII).

Toxinauswertung:	Kan. 605.	0,5 ccm.	29. VII. früh †.		positive Darmbefunde.
	,, 608.	0,3 ,,	28. VII. 8^h abends †.		
	,, 610.	0,2 ,,	29. VII. mittags †.		
	,, 615.	0,1 ,,	29. VII. p. m. †.		

a) Filtrat von 10,0 ccm. Toxin + 3 g Nierenbrei.

Kan. 606.	0,5 ccm.	29. VII.	früh †.
,, 607.	1,0 ,,	28. VII,	abends †.
,, 609.	2,0 ,,	29. VII.	früh †.

b) 10,0 ccm Toxin + 3 g Leberbrei.

Kan. 620.	0,5 ccm.	31. VII.	†.
,, 622.	1,0 ,,	29. VII.	früh †.
,, 624.	2,0 ,,	29. VII.	früh †.

c) 10,0 ccm Toxin + 3 g Hirnbrei.

Kan. 621.	0,5 ccm.	29. VII.	mittags †.
,, 623.	1,0 ,,	29. VII.	früh †.
,, 626.	2,0 ,,	29. VII.	früh †.

d) 10,0 ccm Toxin + 3 g Milzbrei.

Kan. 630. 1,0 ccm. 29. VII. früh †.
„ 631. 2,0 „ 29. VII. früh †.

e) 10,0 Toxin + 3 g Proc. vermiformis.

Kan. 633. 0,5 ccm † 29. Mittags.
„ 640. 1,0 „ † 29. früh.
„ 641. 2,0 „ † 28. Abends.

f) 10,0 Toxin + 3 g Coecum.

Kan. 642. 0,5 ccm. 29. schwer krank, 30. stat. id., 31. Nachm. †.
„ 643. 1,0 „ 29. Mittags †.
„ 644. 2,0 „ 29. früh †.

g) 10,0 g Toxin + **3 g Dünndarm.**

Kan. 645. 0,5 ccm.
„ 647. 1,0 „
„ 650. 2,0 „
} **Überleben sämtlich!**

h) Blut und Nebenniere à 3 g lieferten ebenfalls negative Resultate, d. h. sie vermochten nicht das Toxin zu zerstören.

Hier läßt sich eine bindende Wirkung des Coecumbreies kaum erkennen, dagegen hatte der Dünndarm zumindest 96 letale Dosen zerstört. Denn wären in 10,0 ccm auch nur 5 letale Dosen übrig geblieben, so hätte die Injektion von 2,0 ccm bei Kaninchen 650 den Tod zur Folge gehabt. Auch 1,0 g desselben Dünndarmes vermochte 10,0 ccm Toxin zu entgiften.

3. Versuch.

10,0 Toxin + 1 g Dünndarmbrei, so behandelt wie oben, das durch Toluol sterilisierte Filtrat injiziert am 2. VII.

Kaninchen 661. 1,0 ccm, intravenös. Überlebt.
„ 662. 2,0 „ „ „

1 g verriebener Niere, Coecum, proc. vermif. oder Gehirn war wieder wirkungslos.

Um zu sehen, ob diese Kraft des Dünndarmes, das Dysenterietoxin zu zerstören, ganz konstant sei, wurden die Versuche so oft, als dies die bedeutenden Tieropfer gestatteten, wiederholt. Unter 14 Experimenten war der entgiftende Effekt siebenmal vollständig, viermal war eine zweifellose, bedeutende Verzögerung oder teilweise Aufhebung der Giftwirkung zu erkennen, dreimal blieb der Zusatz von Dünndarmbrei ohne jeden Einfluß. Für diese drei Arten des Versuchsergebnisses sei hier noch je ein Beispiel angeführt; die Technik blieb stets dieselbe wie in Versuch 2 und 3.

4. Versuch. Aufhebung der Giftwirkung (28. IX.).

(Kaninchendünndarm zerrieben, 3,0 g + 10,0 Toxin, das in Mengen von 0,5 sicher letal war.) Das Filtrat intravenös injiziert.

Kaninchen 687. 0,5 ccm.
„ 688. 1,0 „
„ 689. 2,0 „
Bleiben dauernd gesund.

5. Versuch. Verzögerung der Giftwirkung (18. IX.).

a) 3 g Dünndarm + 10,0 Toxin.

Kaninchen 680. **0,5 ccm.** 19. ø, 20. ø, 21. o, 22. Diarrhöe, 24 †.
„ 685. **1,0 ccm.** 19. Pares., 20. blut. Diarrhöe. Abends †.

dagegen:

b) 3 g proc. vermif. + 10, 0 desseblen Toxins.

Kaninchen 691. **0,1 ccm (!)** 19. Paresen, Nachmittags †.
„ 696. **0,2 ccm.** 19. früh †.

oder:

c) 3 g Gehirnbrei + 10,0 Toxin.

Kaninchen 687. **0,1 ccm.** 19. früh †.
„ 692. **0,2 ccm.** 19. agonisierend, Nachmittags †.

6. Versuch. Partielle Aufhebung der Giftwirkung (28. IX.). Dasselbe Toxin, jedoch ein anderer Darm wie im 4. Versuch.

Kontrolle: Kaninchen 695 am 27. IX. 0,5 Toxin intrav. † am 28. früh.
3. g Dünndarm + 10,0 Toxin, Filtrat am 28. IX. injiziert:
Kaninchen 658. 0,5 ccm 29. o. Bleibt gesund bis zum 7. X. (negativer Befund).
„ 659. 1,0 „ 29. o. 30. blutige Diarhöe 1. früh †.
„ 660. 2,0 „ 29. o. 30. blutige Diarrhöe 1. Ataxie des Kopfes, Nachmittags †.

7. Versuch. Negativer Ausfall (1. VIII.).

a) 3 g Dünndarm + 10,0 Toxin

Kaninchen 668. 1,0 ccm. 2. schwer krank, 3. früh †.
„ 669. 2,0 „ 2. früh †.

b) 3 g Dickdarm + 10,0 Toxin.

Kaninchen 672. 1,0 ccm. 3. früh †.
„ 673. 2,0 „ 2. früh †.

c) Niere, Coecum, **Coecum-** und **Dünndarminhalt** hatten denselben Erfolg z. B. 3 g Dünndarminhalt + 10,0 Toxin.

Kaninchen 681. 1,0 ccm. 1. Nachmittags †.
„ 686. 2,0 „ 2. schwer krank, 3. früh †.

Daraus ergeben sich also zunächst folgende Tatsachen:

1. Der frische normale Kaninchendünndarm ist imstande, in 2 Stunden bei 37° C das Dysenteriegift zu zerstören oder zu inaktivieren.

2. Andere Organe (Niere, Leber, Milz, Nebenniere, Lymphdrüsen, Gehirn) sowie auch andere Darmabschnitte (Proc. vermiformis, Dickdarm, Coecum) entfalten diese Wirkung nicht.

3. Trypsin und Kaninchengalle haben keinen schädigenden Einfluß auf das Ruhrgift; ebensowenig der Dünndarminhalt (7. Versuch). (Übrigens wurde jeder Darm vor dem Zerkleinern in fließendem Wasser sorgfältig abgespült, anhaftendes Sekret durch Abstreifen entfernt.)

4. Zusatz von 0,5 % Karbolsäure hebt die entgiftende Wirkung nicht auf, dagegen einstündiges Erwärmen des Dünndarmbreies auf 60° C (Versuche nicht wiedergegeben).

Es frägt sich nun, welcher Art denn eigentlich die aktive Substanz der Dünndarmwand sei. Am naheliegendsten war es natürlich, an ein verdauendes Ferment zu denken. Dagegen sprach aber die geringe Widerstandsfähigkeit des fraglichen Körpers gegen Erwärmen, sowie die Unwirksamkeit der bekannten Fermente (Trypsin) und der Galle, auch wenn sie in natürlicher Mischung, als frischer Dünndarminhalt dem Toxin zugesetzt wurden. Übrigens wurde, wie schon mehrfach betont, der Darm eröffnet und gewaschen und stets tiefer gelegene Abschnitte des Dünndarmes, mindestens 20 cm vom Duodenum entfernt, zum Versuche gewählt.

Von der Idee geleitet, daß im Dünndarm anderer Pflanzenfresser vielleicht ähnliche Körper anzutreffen seien, habe ich nun zunächst mit Meerschweinchendarm experimentiert. Ich konnte aber nie ähnliches beobachten, wie beim Kaninchen.

Versuch 8 (18. IX.).

10,0 Toxin (Dos. letalis 0,1 ccm) + 3 g Meerschweinchendünndarm, 2^h bei 37°, filtriert, toluolisiert, das Filtrat injiziert:

Kaninchen 683.	0,5 ccm.	19.	schwer krank, nachmittags †.
„ 684.	1,0 „	19.	früh †.
„ 697.	2,0 „	19.	„ †.

Das gleiche Ergebnis zeigten Versuche mit drei anderen Meerschweinchendärmen und einem 2. Toxin, das durch Kaninchendarm vernichtet wurde.

Mit Hunde- oder Affendarm habe ich keine Probe angestellt; wie wir sehen werden, wirkt bei diesen Tieren das Gift auf den ganzen Intestinaltrakt vom Pylorus an und zeigt kein Abschnitt eine ähnliche lokale Immunität wie der Dünndarm des Kaninchens. Beim

Menschen allerdings stößt man auf ein analoges Verhalten; es wurde daher auch hier ein Versuch gemacht.

Versuch (14. IX.).

10,0 Toxin + 3 g Brei aus menschlichem Dünndarm (von einer älteren Leiche)

Kaninchen	664.	0,3 ccm.	15. o, 16 früh †.
„	674.	0,5 „	15. krank, 16. agonisierend, 17. früh †.
„	689.	1,0 „	† nach 7 Stunden.
„	679.	2,0 „	† nach 7 Stunden.

Auf dieses negative Ergebnis möchte ich indes kein Gewicht legen; es war mir unmöglich einen lebenswarmen Darm vom Menschen zu bekommen, und wenn die Leichen auch nur Stunden liegen, so können die labilen Körper, um die es sich hier offenbar handelt, leicht durch die rasch fortschreitende Darmfäulnis zerstört werden.

Ferner war es von besonderem Interesse, das Verhalten anderer Toxine in dieser Richtung zu studieren. Diese Experimente bieten insofern eine gewisse Schwierigkeit, als ja nur ein solcher Darm herangezogen werden konnte, der auf Dysenterietoxin typisch einwirkt, d. h. völlig entgiftend. Das ist, wie hervorgehoben, nur etwa bei der Hälfte der Kaninchen der Fall. Ein Vorversuch ist aber nicht möglich, da sich der Darmbrei nicht konservieren läßt. Im Nachstehenden ist nun ein solcher Versuch, der wohl als einwandfrei gelten kann, geschildert.

10. Versuch (am 22. IX.).

A. 10,0 **Dysenterietoxin** + 3,0 g Kaninchendünndarm (Dosis letalis des Toxins = **0,1 ccm**).

Kaninchen	400.	0,3 ccm.	Bleiben sämtlich am Leben!
„	401.	0,5 „	
„	402.	1,0 „	
„	403.	2,0 „	

B. 10,0 **Diphtherietoxin** + 3,0 g. desselben Dünndarmes (Dos. letalis des Toxins = **0,1 ccm.** Kontrolle Meerschweinchen 284 am 21. IX. 0,15 Toxin 22. kr., abends tot).

Meerschweinchen	70.	0,1 ccm am 22.,	23. Infiltrat, 24. früh †.
„	31.	0,2 „ „ 22.,	23. sehr krank, 24. früh †.
„	50.	0,3 „ „ 22.,	23. früh †.
„	74.	0,5 „ „ 22.,	23. früh †.

C. 10,0 ccm einer Lösung von **Tetanustrockentoxin** + 3 g desselben Darmes. — Die Giftlösung war so eingestellt, daß die eben noch letale Dosis für weiße Mäuse 0,2 ccm betrug. Geringere Mengen erzeugten bloß lokalen Tetanus.

Kontrollen:

0,2	ccm	am	21. IX.	subkutan.	22. o, 23. Tet., 24. Tet. und †.
0,2	„	„	21. IX.	„	22. o, 23. Tet., 24. allg. Tet. nachm. †.
0,4	„	„	21. IX.	„	22. o, 23. a. Tet., 24. früh †.
0,4	„	„	21. IX.	„	22, Tet., 23. allg. Tet., 24. früh †.
0,8	„	„	21. IX.	„	22. „ 23. „ „ †.
0,8	„	„	21. IX.	„	22. „ 23. „ „ †.
1,0	„	„	21. IX.	„	22. „ 23. „ „ 24. früh †.
1,5	„	„	21. IX.	„	22. allg. Tet., 23. früh †.

Dieselbe Lösung mit 3 g des sub A und B verwendeten Dünndarmes durch 2^h bei 37^0 belassen, filtriert und am nächsten Tage injiziert (22. IX.):

0,2	ccm.	23. o, 24. Tet., 25. allg. Tet., 26. †.
0,2	„	23. o, 24. Tet., 25. †.
0,4	„	23. Tet., 24. Tet., 25. †.
0,4	„	23. o., 24. Tet., 25. †.
0,8	„	23. Tet., 24. früh †.
0,8	„	23. schwerer Tet., 24. früh †.
1,0	„	23. allg. Tet., 24. früh †.
1,5	„	23. früh †.

Es war also weder beim Diphtherie- noch bei dem so labilen Tetanustoxin eine Abschwächung, geschweige denn eine völlige Zerstörung des Giftes zu erkennen.

Darnach hat es also tatsächlich den Anschein, als ob die Dünndarmwand des Kaninchens eine Substanz enthielte, die nach Art des Antitoxins das Dysenteriegift bindet. Denn die Vorstellung, daß dieser Körper ein Ferment sein könnte, das nur beim Kaninchen vorkommt, von den bekannten Enzymen durchaus verschieden ist*) und nur auf ein bestimmtes Bakteriengift wirkt, verlangt eine Reihe gezwungener Annahmen.

Es lag übrigens nahe, noch eine Versuchsanordnung heranzuziehen, um ins Klare zu kommen. Eine Fermentwirkung könnte ja nur in einer Zerstörung des Toxins bestehen; ein nach Art der Antitoxine reagierender Körper würde aber das Gift lediglich durch Bindung unschädlich machen. Gelingt es, diese Verbindung durch

*) Nach Flexner und Sweet ist auch die Enterokinase ohne Einfluß auf die Giftigkeit der Autolysate von Ruhrbazillen.

irgend ein Agens zu dissoziieren, so müßten die atoxischen Filtrate wieder giftig werden. Ein solches Mittel ist nun in der Tat in der verschiedenen Temperaturresistenz des Dysenterietoxins einerseits, der aktiven Darmsubstanz andererseits gegeben. Das erstere hält 70° C durch eine Stunde, wenn auch nicht ohne Abschwächung aus, die letztere wird durch einstündiges Erwärmen auf 60° zerstört.

Im 4. Versuch (s. o.) war nun das Filtrat zu 0,5, 1,0 und 2,0 atoxisch. Die Tiere 687, 688 und 689 blieben sämtlich durch 2 Wochen am Leben. Ein Teil dieses Filtrates wurde nun erhitzt und zwar durch eine Stunde auf 70° C, und davon am 28. IX. intravenös injiziert:

1,0 ccm.	Kaninchen	402.	29. 0, 30. krank, 1. früh † (geringes Ödem des Coecums?).
2,0 „	„	403.	29. 0, 30. 0, 1. Diarrhöe, 2. ebenso, leichte Paresen der Vorderbeine, erholt sich. Am 5. getötet, zeigt negativen Darmbefund.

Im 6. Versuch war das Tier mit 0,5 ccm gesund. Als es nach 9 Tagen doch einging, waren im Darm keine Veränderungen. 659 mit 1,0 ccm starb am 3. Tag, 660 mit 2,0 ccm ebenfalls. Das erhitzte Filtrat wirkte nicht ganz so (28. IX.).

Kaninchen	404.	0,5 ccm.	29. 0, 30. 0, 1. Diarrhöe, 2. früh † (schwere Darmveränderungen).
„	405.	1,0 „	29. früh †. (?).
„	406.	2,0 „	29. 0, 30. Paresen, 1. schwer krank, 2. früh †.

Drei andere Versuche ergaben aber ein negatives oder äußerst zweifelhaftes Resultat. Da auch die angeführten Experimente nicht ganz glatt und eindeutig sind, so möchte ich nicht mit absoluter Sicherheit den Schluß ziehen, daß es möglich sei, aus Filtraten, die ihre Toxizität durch Dünndarmwirkung verloren, das Gift durch Hitzewirkung zu regenerieren.

Die Wirkung des Dysenteriegiftes auf den tierischen Organismus.

Das empfänglichste Tier ist unstreitig das

Kaninchen.

Die eingangs geschilderten Erscheinungen, welche nach Injektion lebender oder abgetöteter Shiga-Kruse-Bazillen auftreten, setzen auch

das Krankheitsbild nach intravenöser oder subkutaner Applikation der Bouillonfiltrate zusammen.

Spritzt man ein Multiplum der Dosis letalis minima in eine Ohrvene ein, so ist der Verlauf oft ziemlich akut. Schon nach vier bis fünf Stunden sind die Kaninchen schwer krank, deutlich dyspnoisch, fühlen sich kalt an; schließlich liegen sie auf einer Seite und der Exitus erfolgt bisweilen schon nach sieben bis acht Stunden; spätestens verenden die Tiere in der darauffolgenden Nacht.

Bei kleineren Dosen ist der Prozeß etwas protrahierter. Die Tiere zeigen am nächsten Tage Paresen und zwar entweder beider Hinter- oder beider Vorderbeine, die ziemlich rasch in völlige Paraplegien übergehen. Bisweilen und zwar etwa bei ca. einem Drittel der Kaninchen, die solche mittlere oder kleine Mengen Toxin intravenös erhalten haben, treten zu diesen nervösen Störungen Symptome von Seite des Darmes, nämlich blutige Stühle. Seltener und in der Regel nur bei Toxingaben, die an die Dosis letalis minima streifen oder unter der Letalitätsgrenze liegen, bilden diese Diarrhöen die einzige Krankheitserscheinung. Solche Tiere können sich auch wieder erholen und dauernd am Leben bleiben. Doch tritt auch meist hier der Tod ein, allerdings erst nach sechs bis acht Tagen unter den Zeichen des zunehmenden Marasmus und starker Anämie.

Bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion ist das Inkubationstadium verlängert und beträgt, wenn man nicht zu sehr bedeutenden Mengen greift, meist zwei bis drei Tage.

Die Paralysen sind deutlicher ausgebildet, die Krankheit selbst verläuft langsamer. Die zur Tötung der Tiere erforderlichen Toxindosen sind auch im allgemeinen höher als bei intravenöser Injektion (ca. drei- bis fünfmal so groß); bei kleineren Giftmengen bleibt entweder die Erkrankung ganz aus oder die Tiere erholen sich nach vorübergehendem Siechtum.

Injektionen in die Carotis töten sehr sicher und prompt, vielleicht weil das Toxin zunächst das Gehirn überschwemmt.

Kaninchen 500 am 9. VIII. 0,4 ccm Toxin in die rechte Karotis. (Dos. let. intravenös 0,5 ccm), am 10. schwer krank, agonisierend, am 11. früh † (negativer Darmbefund).

Kaninchen 490 am 16. VIII. 1,0 Toxin (Dos. let. 0,1 ccm) in die linke Karotis. 17. VIII. schwere Krämpfe, Ataxie des Schädels, nachmittags † (negativer Darmbefund).

Kaninchen 491 am 16. VIII. 0,5 Toxin wie 490, 17. früh †, zeigte ein geringgradiges Ödem des Coecums (?).

Kaninchen 489 am 8. VIII. 0,5 Toxin (wie 500) in die rechte Karotis, 9. früh † (negativer Darmbefund).

Kaninchen 499 erhielt endlich 0,5 Toxin am 16. VIII. **intrazerebral**, am 17. schwer krank, 18. früh † (negativer Darmbefund).

Absolut unwirksam ist das Toxin, selbst in beträchtlichen Mengen vom Magen aus. Auch die direkte Injektion in das Lumen des Coecums, das ja, wie schon hervorgehoben, die ausgesprochensten Veränderungen bei intravenöser Applikation darbietet, hat gar keinen Erfolg, selbst dann nicht, wenn man die Schleimhaut durch reizende Substanzen in einen schwer entzündlichen Zustand versetzt hat.

Am 13. VIII. wurden zwei Hasen, von denen jeder 2 kg wog, laparotomiert (Schnitt parallel dem rechten Rippenbogen), das Coecum hervorgezogen und die Kanüle einer größeren Spritze schief durch die Darmwand eingestochen, bis die Spitze im Darmlumen war. Hierauf wurden je 5,0 ccm Toxin injiziert (Dos. let. intravenös = 0,1 ccm). Die Einstichstelle wurde abgebunden, der Stumpf mit einem spitzen Paquelin verschorft, das Coecum versenkt und die Bauchwunde geschlossen. Beide Tiere blieben dauernd am Leben.

Am 19. VIII. wurde derselbe Versuch an einem Kaninchen wiederholt, das drei Tage gehungert hatte. — **10,0** desselben Toxins. Bleibt gesund.

Kaninchen 497. Zunächst 1,0 ccm von verdünntem Spiritus sinapis intracoecal. Nach einer Stunde 10,0 desselben Toxins. Bleibt gesund. Hierzu als Kontrolle:

Kaninchen 496. 1,0 ccm Spiritus sinapis intracoecal um 10 Uhr vormittags; nach sechs Stunden getötet; hatte eine schwere Entzündung des Coecums, dessen Wand stark ödematös war; die Faltenkämme waren hämorrhagisch infarziert, besonders in der Umgebung der Injektionsstelle; die Serosa des Darmes fleckig gerötet.

Injiziert man aber relativ geringe Quantitäten in die Wand des Coecums, statt ins Lumen, was bei größeren Kaninchen durch Vorschieben der Kanüle unter die Serosa relativ leicht gelingt, dann verenden die Tiere unter den typischen Symptomen, allerdings nach längerer Inkubation entsprechend etwa dem Ablauf bei subkutaner Einverleibung.

Den nervösen und intestinalen Krankheitserscheinungen entsprechen beim Kaninchen

pathologisch-anatomische Veränderungen

im Zentralnervensystem und im Darme

Die ersteren haben durch Dopter[43]) bereits eine genaue Schilderung erfahren. Er fand bei den unter Lähmungssymptomen verendeten Kaninchen disseminierte nekrotische Herde in den beiden Vorderhörnern des Lumbalmarks, Chromophilie und Chromatolyse der Zellen dieser Region, sowie des Dorsalsegmentes und leichte Veränderungen der Ganglienzellen. In anderen Fällen saßen die Nekrosen in der Zervikalanschwellung. — Histologisch präsentierten sie sich als Erweichungsherde, innerhalb welcher alle zelligen Elemente (Neurogliakerne, Lymphozyten, Ganglienzellen) untergegangen waren. Die Gefäße erschienen maximal dilatiert, strotzend mit Blutkörperchen gefüllt und zeigten meist keine krankhaften Veränderungen ihrer Wand; doch waren bisweilen interstitielle Hämorrhagien zu sehen, welche sich bis in die gesunde Umgebung der nekrotischen Herde erstreckten. Manchmal überschritten die Nekrosen die Grenzen der grauen Substanz, und hatten die weißen Stränge ergriffen, deren Elemente an diesen Stellen mehr oder minder zerstört schienen.

Dopter bezeichnet den ganzen Prozeß als Poliomyelitis anterior acuta, der sich hie und da auch eine Polioencephalitis hinzugesellen kann. Die Wurzeln und die peripheren Nerven blieben stets frei.

Dieses Bild konnte der genannte Autor nicht nur mit lebenden Bazillen, sondern auch mit ihren Autolysaten hervorrufen und spricht daher den Satz aus: „La toxine dysentérique doit donc être seule rendue responsable des troubles développés au niveau du système nerveux central.“

Auch mit den Bouillonkulturfiltraten gelingt die experimentelle Erzeugung des Poliomyelitis anterior, worauf ja schon die identischen intra vitam zu beobachtenden Symptome hindeuten. Erweichungsherde und Blutungen in den Vorderhörnern entwickeln sich und bieten mikroskopisch das von Dopter beschriebene Aussehen. Sie sitzen bald in der Lumbal-, bald in der Zervikalanschwellung. Bei Tieren, welchen das Toxin in die Karotis injiziert wurde, stellt sich auch oft ein deutliches Hirnödem ein. Im übrigen habe ich der vorzüglichen Beschreibung Dopters keine neuen Details hinzuzufügen.

Hin und wieder treten auch bei der menschlichen Dysenterie Motilitätsstörungen, besonders gegen Ende der Krankheit und in der Rekonvaleszenz auf und zwar gleichfalls unter dem Bilde einer Para-

plegie der oberen Extremitäten, die sich bisweilen in eine völlige Lähmung umsetzt. Da man bei der Autopsie solcher Fälle Erweichungen in den Vorderhörnern des Zervikalmarkes fand, die der experimentellen Kaninchenpoliomyelitis entsprechen, so geht man wohl nicht fehl, wenn man auch beim Menschen das Zustandekommen der geschilderten nervösen Symptome auf die Aktion des Ruhrgiftes bezieht.

Die Läsionen der Darmschleimhaut haben dagegen von verschiedener Seite eine recht differente Beschreibung erfahren.

Conradi sah bei kurzer Krankheitsdauer schwappend gefüllte Dünndärme, Injektion der Darmgefäße und linsengroße Hämorrhagien der Serosa und Mucosa des gesamten Intestinaltraktes.

Bei protrahierterem Verlauf war besonders der Dickdarm befallen, die Schleimhaut namentlich im letzten Drittel in toto schwärzlich gefärbt, und von bis bohnengroßen, rundlichen, scharf begrenzten Ulzerationen bedeckt.

Vaillard und Dopter fanden ebenfalls den gesamten Darm, ja sogar den Magen affiziert. Der Dünndarminhalt war flüssig, seine Gefäße injiziert. Die intensivsten Erscheinungen bot nach ihnen aber das Colon dar und zwar in der Nachbarschaft des Coecums. Es bestand entweder ein starkes Ödem, mit beträchtlicher Verdickung der Schleimhaut oder es war die wässerige Durchtränkung der Darmwand begleitet von distinkten oder diffusen Hämorrhagien. Manchmal bot die Schleimhaut das Aussehen dunkelroten Sammtes dar. Auf der Höhe der Falten saßen in manchen Fällen Nekrosen in Gestalt bräunlicher oder grauer Flecke, oder punktförmige Ulzerationen mit hämmorrhagischer Basis.

Lüdke konstatiert hauptsächlich Erkrankung des Dünndarmes, seltenere und weniger intensive Läsionen des Dickdarmes.

Flexner und Sweet wollen das Gleiche gesehen haben. Auch sie fanden in der Regel den Dünndarm ergriffen. Er war erweitert, seine Gefäße injiziert, die Peyerschen Plaques geschwollen, das Lumen von einer grünlichgelben, schleimigen Flüssigkeit erfüllt.

Die Dickdarmerkrankung war seltener, aber mehr in die Augen fallend: und zwar war es nur ausnahmsweise das Colon, meist aber das Coecum und der Appendix, die hochgradige pathologische Veränderungen darboten, bestehend in einem entzündlichen Ödem, haemorrhagischer Infarzierung der Schleimhaut, besonders im Bereiche

der Querfalten, und Nekrosen, die in Gestalt von Pseudomembranen die Oberfläche bedeckten. Die mesenterialen Lymphdrüsen waren geschwollen, oedematös und kongestioniert.

Die Wirkung der echten löslichen Toxine auf den Kaninchendarm erwähnt nur Todd; er bezeichnet sie als ähnlich den Prozessen nach Injektion der Bazillen und charakterisiert sie kurz als Kongestion des Dickdarmes, der einen dünnflüssigen Inhalt aufweist und bisweilen schmale Haemorrhagien zeigt.

Meine Erfahrungen stimmen mit diesen, übrigens auch untereinanden differenten Angaben nicht überein.

Bei etwa 120 Tieren fand ich nach Injektion des Toxins, wie auch lebender oder abgetöteter Bakterien, stets nur einen Darmabschnitt verändert und zwar das Coecum. Nur bei 10 Sektionen wies noch der Beginn des Colons Läsionen auf, die aber an Intensität mit der Entfernung von der Ileocoecalfalte rasch abnahmen, sodaß nach 10—15 cm Distanz die Mucosa wieder blaß und reaktionslos war. Der Dünndarm war stets frei. Unterzieht man übrigens die Beschreibung der zitierten Autoren einer genaueren Kritik, so findet man als pathologisch angegeben den flüßigen, grünlichgelben Inhalt des Dünndarmes, leichte Gefäßinjektionen, schwappend gefüllte Darmschlingen und dgl. Tötet man aber gesunde Kaninchen, so findet man genug oft dasselbe. Der Dünndarminhalt ist übrigens immer flüssig und leichte, katarrhalische Reizung tritt bei der so häufigen Coccidiosis ebenfalls auf. Solche auch bei intakten Kaninchen oder bei anderen Tieren beobachtete Erscheinungen können demnach nicht gut auf die Wirksamkeit des Toxins bezogen werden.

Öffnet man die Bauchhöhle eines an Ruhrtoxin unter Diarrhoe verendeten Kaninchens, so ist man auf den ersten Blick imstande, die Lokalisation der Läsionen zu konstatieren. Magen, Dick- und Dünndarm zeigen ein völlig normales Verhalten; das Coecum dagegen ist entweder enorm ödematös, oder zeigt eine blauviolette Färbung statt der gewöhnlichen braunen oder blaugrünen Farbe, und ist an der Aussenfläche mit zahllosen punktförmigen, scharlachroten Hämorrhagien besetzt, die manchmal zu größeren Flecken confluieren. Präpariert man den ganzen Darm ab, und schneidet ihn der Länge nach auf, so wird man verblüfft durch die scharfe lineare Abgrenzung der erkrankten Blinddarmschleimheit, gegen die blasse, gelblichweiße, völlig normale Innenfläche des Dünndarmes einerseits und (bis auf

seltene Ausnahmen) des Colon andrerseits. Sehr merkwürdig ist auch das absolut konstante Freibleiben des Appendix. Dort, wo das Stratum der Lymphfollikel beginnt, durch welches sich eben der Wurmfortsatz von der follikelfreien Coecalschleimhaut makro- und mikrospisch unterscheidet, hört auch die Schleimhauterkrankung auf, mag der Prozess noch so hochgradig sein. Das ist um so merkwürdiger, als beim Kaninchen bekanntlich eine scharfe Abgrenzung des Prozessus vom Blinddarmrohr nicht besteht. Der Appendix bildet einfach das blinde Ende des Coecums.

Seinem Wesen nach besteht der Prozeß in einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Entzündung der Coecalschleimhaut; doch sind die Veränderungen außerordentlich verschieden, je nach der Lebensdauer der Kaninchen, bezw. je nach der applizierten Toxindosis; da von dieser der raschere oder verzögerte Eintritt des Todes abhängt. Man muß sich darüber klar sein, daß die Tiere, wie auch Flexner und Sweet richtig betonen, nicht an ihren Darmveränderungen sterben. Das beweist ja auch der oben angeführte Versuch, in dem Kaninchen 497 die intracoecale Injektion von 1,0 ccm Spiritus sinapis durch mehrere Wochen überlebte, trotzdem dieser Eingriff (s. Kan. 496) eine schwere hämorrhagische und im späteren Verlaufe auch nekrotisierende Entzündung hervorruft. Die Kaninchen gehen offenbar stets an irreparablen Schädigungen der nervösen Zentralorgane ein, ob nun der Exitus nach einigen Stunden oder nach Tagen erfolgt. Bei großen Toxinmengen sind diese Läsionen natürlich so intensiv oder so ausgedehnt, daß die Kaninchen nur kurze Zeit überleben, bei kleineren Dosen werden lebenswichtige Zentren weniger oder später in Mitleidenschaft gezogen, so daß sich die Krankheit bis zu einer Woche hinziehen kann. Die Enteritis ist nur ein concomitierendes Symptom, hervorgerufen durch ausscheidung des Toxins in die Cöcalwand. Da diese nun sicher allmählich erfolgt, etwa wie die Abscheidung anderer Gifte: Abrin, Ricin, Sublimat etc., so hängt die Intensität der Blinddarmentzündung von der Krankheitsdauer ab, steht also in umgekehrtem Verhältnis zur injizierten Toxinquantität. Sie wird aber auch durch den Applikationsmodus bestimmt, da die verzögerte Resorption des Giftes vom Unterhautzellgewebe oder Peritoneum aus das Leben der vergifteten Tiere verlängert und die Ausbildung schwererer Enteritiden begünstigt.

Ohne irgendwie zu schematisieren, kann man vier verschiedene Typen unterscheiden, in denen sich die experimentelle Typhlitis präsentiert.

1. Das Stadium des entzündlichen Ödems. Die Wand des Blinddarms erscheint enorm verdickt durch Ablagerung einer klaren, hellgelben Flüssigkeit in das lockere Bindegewebe der Submucosa oder Subserosa. Diese Verdickung kann 5 mm und darüber betragen, während unter normalen Verhältnissen die Coecalwand des Kaninchens papierdünn und durchscheinend ist. Die Verteilung dieses Ödems auf die beiden Bindegewebslager der Darmwand ist nicht konstant. Meist ist die Subserosa zunächst und stärker befallen; man sieht dann den dunklen, durch die Wand durchscheinenden Coecalinhalt von einer mächtigen, gelblichen, wie Gelatine aussehenden, durchsichtigen Ödemhülle umscheidet, insbesondere, wenn man das Coecum gegen das Licht hält. In anderen Fällen (s. Fig. 7) ist die Submucosa der Sitz eines mächtigeren Transsudates, so daß die Schleimhaut von der Muscularis weit abgehoben erscheint. Die Mucosa selbst ist zwar blaß, die Falten treten aber infolge der serösen Durchtränkung als mächtige Querwülste hervor, die Schleimhaut zwischen denselben ist buckelartig emporgehoben und hat in besonders hochgradigen Fällen ein gefeldertes Aussehen, etwa wie Krokodilleder. Fig. 1 gibt noch, wenn man die hämorrhagische, dem folgenden Stadium angehörige Infarzierung wegdenkt, eine ungefähre Vorstellung dieses Bildes; allerdings ist hier die Ödemflüssigkeit infolge der Konservierung fast völlig ausgeronnen.

Das Mesotyphlon ist dick, gallertig infiltriert, auch hier hat sich zwischen den beiden serösen Flächen ein reichliches, klares Exsudat angesammelt. In anderen Fällen ist die Mesenterialplatte des Coecums zwar dünn und durchsichtig, enhält aber mächtig geschwollene, von wasserklarer Lymphe erfüllte Lymphstränge, die gegen die Gekröswurzel zu konvergieren.

Das große Lymphknotenpaket, das beim Kaninchen normalerweise an der Wurzel des Mesotyphlon liegt (pancreas aselli) erscheint geschwollen, durchscheinender als gewöhnlich und läßt von der Schnittfläche reichliche seröse Flüssigkeit abtropfen.

Dieses Bild trifft man bei intravenösen Toxininjektionen wohl am häufigsten. Es entwickelt sich manchmal in wenigen Stunden; bei einem Tier z. B., das 1,0 ccm eines stärkeren Toxins intravenös

erhalten hatte und nach 7^h verendet war, ergab der Sektionsbefund ein voll ausgebildetes Coecalödem. Es ist also nicht einzusehen, warum viele Kaninchen, die an der Injektion von Dysenterietoxin eingehen, einen völlig negativen Darmbefund darbieten (etwa $^2/_3$ von 400 Obduktionen). Wenn man auch annimmt, daß Blutaustritt und Nekrosen längere Zeit zu ihrer Entwicklung bedürfen, so gilt das doch nach dem eben Gesagten nicht für das ödematöse Initialstadium. Da übrigens auch länger lebende, deutliche Paralysen aufweisende Kaninchen negative Obduktionsbefunde im Darme liefern, so bleibt nichts übrig, als individuelle Verschiedenheiten in der Elimination des Giftes anzunehmen. Die Wirkungen auf das Zentralnervensystem dagegen sind völlig konstant und bei intravenöser Injektion durchaus nicht jenen unberechenbaren Schwankungen unterworfen, wie sie Flexner und Sweet beschreiben. Das Nötige zu diesem Punkt ist ja bereits ausführlich erörtert.

2. Stadium der hämorrhagischen Infiltration. Es kommt zu Blutaustritten größtenteils durch Diapedese, vielleicht auch durch Ruptur von Kapillaren und präkapillaren Venen. Die so entstandenen Hämorrhagien sitzen auch unter der Serosa des Coecums, sind hier meist klein, hellrot, punktförmig, bisweilen jedoch so zahlreich und dichtgedrängt, daß sie konfluieren und der Außenfläche ein scharlachrotes Ansehen geben. Viel ausgedehnter sind jedoch die Hämorrhagien in der Schleimhaut selbst; sie sind meist in den Querfalten lokalisiert (Fig. 1), die als hell- oder dunkelschwarzrote Wülste von der blassen Umgebung grell abstechen. Der Blinddarminhalt ist zwar noch dickbreiig und fäkulent, doch haften den Fäces und der Schleimhautoberfläche bereits schleimig-blutige Flocken an, die auf einen Blutaustritt aus den enorm dilatierten Gefäßen der Mucosa, besonders der Querfalten ins Darmlumen schließen lassen. Seltener und vielleicht erst postmortal tritt Blutfarbstoff aus den Peritonealgefäßen in die freie Bauchhöhle, die dann eine klare, sanguinolente Flüssigkeit enthält.

Die Lymphknoten an der Wurzel des Mesotyphlon sind geschwollen, sind auf dem Durchschnitte dunkelrot (statt markig grauweiß).

Die hämorrhagische Infiltration bleibt aber nicht auf die Querfalten beschränkt. Sie ergreift rasch die Schleimhaut in ihrer ganzen Ausdehnung, die dann durch ihre Färbung verbunden mit der beträchtlichen Schwellung, dunkelrotem Sammete ähnelt (Fig. 2). Auch

werden die Blutaustritte ins Darmlumen massiger, so daß oft der ganze Blinddarm und Appendix nur mehr schaumiges, dünnflüssiges Blut enthält, das man natürlich auch im abführenden Colon antrifft, nie aber im Dünndarm. Der fäkale Inhalt des Coecums fehlt völlig, eine Erscheinung, der man bei Kaninchen, auch wenn man sie längere Zeit hungern läßt, niemals begegnet. Die Anfüllung des Blind- und Dickdarms mit Blut verleiht diesen Darmabschnitten schon von außen eine dunkelblauviolette Farbe, von der der gelbweiße Dünndarm scharf absticht.

Auch dieses Stadium ist ziemlich häufig, ungefähr so wie das reine inflammatorische Ödem.

3. Stadium der Nekrosen. Ist einmal die hämorrhagische Infarzierung voll ausgebildet, dann fehlen auch nicht die ersten Andeutungen superfizieller Nekrosen. Auf der Höhe der Falten erscheinen (s. Fig. 3) feine, bräunliche oder graue Bestäubungen, die dann zu opaken, schleierartigen, festhaftenden Belegen konfluieren und später auch in den, zwischen den Falten liegenden Bezirken auftreten, und von dem dunkelschwarzroten Untergrund sich so deutlich abheben, daß selbst die ersten Anfänge oberflächlicher Nekrose mit freiem Auge leicht zu erkennen sind. Sie nehmen allmählich zu und zwar entweder mehr der Fläche nach oder gegen die Tiefe. Im ersteren Falle erscheint oft die ganze Schleimhaut mit einem feinen, bräunlichen oder grünlich mißfarbigen Schleier überzogen; wachsen die Verschorfungen mehr gegen die Tiefe, so bleiben sie bisweilen auf die Falten beschränkt (s. Fig. 3), die dann völlig in ein starres, schwarzrotes, brüchiges Gewebe umgewandelt werden.

Auch in diesem Stadium, das man bei Tieren trifft, die 1—2 Tage die Toxininjektion überlebt haben, bleibt das Coecum frei von fäkalem Inhalt, die Blutaustritte in den Darm dauern fort.

4. Stadium der Abgrenzung und Abstoßung der Nekrosen, Narbenbildung. Diesem begegnet man am allerseltensten, offenbar, weil die Kaninchen zu rasch eingehen. Ich konnte es unter 400 Sektionen nur viermal antreffen. Die Kaninchen hatten 5—7 Tage gelebt. Figur 4 und 5 veranschaulichen dieses Bild in vorzüglicher Weise.

Diese Tiere waren bis aufs äußerste abgemagert und boten alle Zeichen einer hochgradigen Anämie. Die Skelettmuskulatur war blassrosa, die Niere ockergelb, ihre Struktur auf dem Durchschnitte

verwischt, die Leber lehmgelb, ihre acinöse Zeichnung undeutlich. Das Herz war außerordentlich schlaff, das Myokard von langen, gelben Streifen durchzogen, die durch das Perikard als gelbe Tigerung durchschimmerten. Das Coecum war weißlich, sehnig glänzend und derart kontrahiert, daß es ungefähr nur $^1/_5$ des Volums eines normalen Kaninchencoecums besaß. Es enthielt eine geringe Menge dünnflüssigen, schleimigen, bräunlichgelben Inhaltes.

Seine Schleimhaut war in zwei Fällen fast völlig in eine dicke graugrünliche, starre nekrotische Masse verwandelt, welche bis in die Submucosa reichte. Darunter lag eine auf dem Durchschnitt sehnig glänzende, weiße Narbenschicht. In den zwei anderen Fällen (s. Fig. 5) bestanden neben den grünlichen, nekrotischen Partien, umfangreichere Bezirke intakten Gewebes, das sich polypös vorwölbte. Hier waren auch die Faltenkämme zum Teile schon durch ein hellweises Narbengewebe substituiert. Daneben bestanden vereinzeltne blauviolette, bis bohnengroße submuköse Hämatome.

Der Prozeß muß aber nicht notwendigerweise alle diese Stadien durchlaufen. Man sieht recht häufig Tiere, die an Diarrhöe leiden (entsprechend dem ödematösen Initialstadium) oder blutige Stühle haben (entsprechend der hämorrhagischen Infarzierung), die Hinterbeine einen oder zwei Tage nachziehen, sich aber dann erholen, und erst später an einer interkurrenten Krankheit eingehen. Seziert man solche Tiere, oder tötet man Kaninchen, die auf die Injektion subletaler Toxindosen nur mit Diarrhöen reagiert haben, nach 10—14 Tagen, so findet man oft noch deutliche Residuen einer abgelaufenen Typhlitis.

Die Schleimhaut ist durch Umwandlung des Blutpigmentes infolge der Einwirkung der Darmgase schiefergrau pigmentiert, die Faltenkämme sind bisweilen, jedoch nicht immer von braunen, stellenweise in Abstoßung begriffenen Schorfen besetzt, die parenchymatösen Organe zeigen in der Regel körnige oder fettige Entartung.

Histologie der experimentellen Kaninchentyphlitis.

Von den verendeten Tieren mit typischen Darmläsionen wurden Teile des Blinddarmes in Müller-Formol, Alkohol, Zenkerscher Flüssigkeit fixiert und nach Paraffineinbettung Schnitte angefertigt. Diese wurden mit Hämalaun-Eosin, nach van Gieson und mit Methylen-

blau (nach Löffler) gefärbt; letzteres, um die Bakterien darzustellen. Von jedem Objekt wurden auch Schnitte der Färbung auf elastische Fasern unterworfen (nach Weigert) um etwaige Veränderungen in der Wand größerer Gefäße mit eigener Elastica sichtbar zu machen. Untersucht wurden ferner die Lymphdrüsen, und dort, wo makroskopisch Zeichen einer Erkrankung der Leber oder der Nieren vorlagen, auch diese Organe.

Figur 7 zeigt einen Querschnitt durch die Blinddarmwand eines Kaninchens, (No. 626, s. pag. 42), welches 2 ccm eines hochwirksamen, mit Hirnbrei behandelten Toxins (Dosis letalis = 0,1 ccm) intravenös erhalten hatte und am nächsten Morgen tot aufgefunden worden war. Das Tier hatte sicher nicht länger als 14 Stunden gelebt. Der Obduktionsbefund entsprach dem I. Stadium (reines Ödem). In der Peritonealhöhle befanden sich ca. 50 ccm wasserklarer Flüssigkeit. Der Blinddarm zeigte ein enormes submuköses und subseröses Ödem. Die Schleimhaut war in Gestalt von Buckeln emporgehoben. Hämorrhagien und Nekrosen fehlten.

Am Schnitte sieht man nun die enorme Verbreiterung der ganzen Darmwand, welche noch im Präparat trotz des Abströmens der Ödemflüssigkeit und der Schrumpfung etwa 6mal so dick ist, wie die eines normalen Kaninchencoecums. Der Hauptanteil fällt auf die Submucosa, deren Bindegewebsmaschen weit auseinandergezogen erscheinen. Auch die Subserosa ist erheblich verdickt; doch war dies am makroskopischen Präparat noch viel mehr der Fall. Durch den dünnen, aus einem Endothelhäutchen bestehenden Peritonealüberzug rinnt eben die ödematöse Flüssigkeit leichter aus, als aus dem submukösen Stratum. Immerhin ist die Verdickung der Subserosa im Präparate noch recht deutlich; denn unter gewöhnlichen Verhältnissen liegt das Peritonealepithel der äußeren Muskelschichte fast direkt auf. Sowohl in der Submucosa als in der Subserosa findet man zahlreiche, enorm dilatierte, von einer einfachen Endothellage deutlich begrenzte, zuweilen leere, zuweilen von feinkörnigen Massen erfüllte Räume. Sie entsprechen offenbar Querschnitten von Lymphgefäßen und grenzen an manchen Stellen so dicht aneinander, daß ein förmliches System von Hohlräumen wie bei einem kavernösen Lymphangiom entsteht. Auch die Blutgefäße der Submucosa und Subserosa sind erweitert, besonders die Kapillaren, und strotzend mit roten Blutkörperchen erfüllt, zwischen welchen nur ganz vereinzelte

Leukozyten zu sehen sind, entsprechend der normalen Zusammensetzung des Blutes.

Das Exsudat in der Submucosa und Subserosa ist in diesem Stadium vollkommen zellfrei. Die Bindegewebslager der Darmwand erscheinen auf den ersten Blick sogar auffallend kernarm, offenbar deswegen, weil sich die Bindegewebskerne auf eine größere Fläche verteilen.

Die Schleimhaut ist wenig verändert. Ihr Epithel ist erhalten, die Kerne gut färbbar, das Bindegewebe vielleicht etwas zellreicher als in der Norm. Es enthält nämlich auch die gesunde Coecalschleimhaut ziemlich zahlreiche Zellen im Bindegewebe, die teils große, blasse Kerne aufweisen (Endothelien von Blut- und Lymphgefäßen), teils runde, dunkel tingierte Elemente darstellen (Lymphozyten). Nur hat es den Anschein, als ob zwischen die Epithelzellen der Lieberkühnschen Krypten mehr polymorphkernige Leukozyten eingewandert wären, als der Norm entspricht. Die Blut- und Lymphkapillaren der Schleimhaut sind gleichfalls erweitert, erstere strotzend von Erytrozyten erfüllt.

Figur 6 entspricht dem zweiten Stadium der hämorrhagischen Infiltration. Das Präparat stammt von einem Tier, das 1,0 ccm Toxin (doppelte Dosis letalis) intravenös am 17. VII. erhalten hatte (No. 200, s. pag. 35) und nach 24 Stunden verendet war. Die Sektion ergab starkes, 3 mm dickes, subseröses und ein ebenso mächtiges submucöses Ödem des Blinddarmes. Die Schleimhaut war mächtig geschwollen, die Falten bildeten dunkelrote bis schwarzrote grell abstechende Wülste; zwischen den Falten saßen nur vereinzelte, kleinere Blutungen, im allgemeinen war hier die Mucosa blaß und nur blasenartig durch das Ödem emporgehoben. (Ähnlicher Befund wie in Fig. 1.)

Der Schnitt ist in der Längsrichtung des Coecums geführt und stellt einen Querschnitt durch einen Faltenkamm dar. Man sieht die ganze Schleimhaut durchsetzt von wohlerhaltenen roten Blutkörperchen, zwischen welchen vereinzelte Kerne von Leukozyten sichtbar sind. Das Epithel erscheint größtenteils abgestoßen (frischer Kadaver!) und nur im Fundus der Lieberkühnschen Krypten erhalten. Mit stärkeren Vergrößerungen erkennt man, daß die Zylinderzellen hier das normale Aussehen haben und gut tingierbare Kerne besitzen.

Zwischen den Falten, also an solchen Stellen geführte Schnitte, wo Blutungen fehlen, zeigen eine stärkere zellige Infiltration des

Schleimhautbindegewebes, die größtenteils aus Lymphozyten, vereinzelten polynukleären und eosinophilen Leukozyten besteht.

Bei anderen Kaninchen mit subserösen Hämorrhagien, bietet die Bindegewebsschichte zwischen Peritonealepithel und Muskulatur dasselbe Bild wie hier das Bindegewebe der Schleimhaut.

Die Submucosa ist in diesem Stadium stets von Blutungen frei. Es liegt daher nahe, daran zu denken, daß die Blutaustritte aus den enorm dilatierten Kapillaren zunächst per diapedesin erfolgen, und daß direkte Alterationen der Wand größerer Gefäße sich erst später im Stadium der Nekrosen ausbilden; denn Schleimhaut und Subserosa sind sehr reich an Kapillaren, die Submucosa enthält meist größere Gefäßstämme mit bindegewebiger oder muskulöser Wand.

Auch jetzt ist das Ödem in der Submucosa noch auffallend zellarm.

Sind mikroskopisch Nekrosen vorhanden, so findet man in Schnitten völliges Fehlen des Oberflächenepithels. In den Drüsenfundis sind die Zylinderzellen verquollen, ihre Grenzen verwischt, die Kerne in Fragmente zerfallen oder überhaupt nicht mehr färbbar. Das Bindegewebe der Mucosa ist gleichfalls nekrotisch, die Kerne nicht mehr tingibel, die zelligen Elemente der Lymph- und Blutkapillaren zerstört; die roten Blutkörperchen, die ins Gewebe ausgetreten sind, erscheinen zu Klumpen verbacken. Mit Hilfe der Elasticafärbung erkennt man in diesem körnigen Detritus noch die Elastica des Querschnittes größerer Gefäße, die der allgemeinen Auflösung allein Stand gehalten hat. Die Muscularis mucosae ist gleichfalls nekrotisch, ihre Elemente nicht mehr zu differenzieren, die Kerne verschwunden. An den meisten Stellen ist dieses Stratum überhaupt nicht mehr vorhanden.

Die Submucosa ist noch ödematös, ihre Gewebsmaschen erweitert; doch ist das Ödem nicht mehr so hochgradig, wie vor Ausbildung der Schleimhautnekrosen. Dagegen treten reichlich polynukleäre Leukozyten auf, die das Gewebe in großer Zahl allenthalben durchsetzen und das Lumen der erweiterten Lymph- und Blutgefäße an manchen Stellen völlig obturieren. Fast immer finden sich jetzt auch größere Extravasate in der Submucosa, die, wie erwähnt, in früheren Stadien auf die Schleimhaut und die Subserosa beschränkt bleiben.

Die Leukozytenansammlungen in der Submucosa sind an manchen Stellen so dicht, daß man den Eindruck von kleinen Eiterherden er-

hält; doch findet keine Kernfragmentierung und keine schärfere Abgrenzung der Herde gegen die Umgebung statt.

Färbt man die Schnitte auf Bakterien (nach Löffler), so sieht man an der nekrotischen Oberfläche dichte Bakterienrasen, welche die abgestorbene Schleimhaut nach abwärts zu in abnehmender Zahl durchsetzen. Es handelt sich um Darmbakterien, die sich in dem zerfallenen Gewebe ansiedeln. Merkwürdigerweise sind es fast immer nur schlanke, gramnegative Stäbchen, so daß die Präparate völlig einem mit Ruhrbazillen infizierten Kaninchendarm entsprechen könnten, wenn es eine solche Infektion gäbe; wie bereits erwähnt, haben Vaillard und Dopter nach intravenöser oder subkutaner Einführung lebender Bazillen solche Prozesse beschrieben und abgebildet. Es wurde schon eingangs betont, daß die eigenen Züchtungsversuche niemals Ruhrbazillen in der Schleimhaut ergeben. Ja noch mehr: fehlen im Darme die Nekrosen, dann ist die Schleimhaut auch bei Injektion lebenden Materiales frei von Bazillen.

In Figur 8 sehen wir endlich ein Präparat, welches dem Beginne des Stadiums der Demarkation entspricht. Das betreffende Kaninchen hatte am 25. VII. 0,1 eines schwächeren Toxins (letale Dosis = 0,3 ccm) erhalten, zeigte am 26. schwache Paresen der Vorderbeine und zog die Hinterbeine beim Laufen am 27. nach. Am 28. war blutige Diarrhoe zu beobachten; am 29. zeigte das Tier außer Abmagerung keine auffälligen Krankheitssymptome und wurde am 30. durch Nackenschlag getötet. Das Coecum war noch ödematös besonders die Schleimhaut, die Faltenkämme waren mit streifenförmigen, hellbraunen, noch festhaftenden Schorfen bedeckt. Die Nieren hatten eine lehmgelbe Farbe.

Im Schnitte (in der Längsrichtung des Darmes durch eine Falte geführt) sehen wir die Querfalte vollständig in einen kernlosen feinkörnigen, mit Eosin blassrot gefärbten Detritus verwandelt, dem eine größere Menge eitrigen Sekretes auf einer Seite aufliegt. Die Nekrose reicht bis auf die Muscularis und die größeren Gefässe der Falte. Die an die Falte grenzenden Schleimhautpartien bieten infolge von Drüsenhypertrophie das Aussehen eines Polypen. Die Submucosa ist ödematös, von polynukleären Leukozyten infiltriert, an manchen Stellen sitzen noch kleinere, frische Blutungen oder gelbbraune Pigmentansammlungen als Überbleibsel älterer Extravasate.

Später grenzen sich die Nekrosen gegen das infiltrierte Gewebe durch einen Granulationswall ab, werden abgestossen und es entstehen weisse, derbe, meist den Fältenkämmen entsprechende Narben, die sich mit einem einfachen niedrigen Zylinderepithel überkleiden. In den verschont gebliebenen Schleimhautinseln entwickeln sich starke Wucherungen an den Drüsen, so daß sie mikroskopisch adenomatösen Polypen ähneln.

Die Lymphknoten an der Mesenterialwurzel zeigen histologisch nur die Zeichen der hämorrhagischen Infarzierung und des Ödems, welch letzteres in einer Auseinanderdrängung der zelligen Elemente und einer enormen Erweiterung der peripheren Sinus seinen Ausdruck findet.

Die Nieren sind fettig degeneriert, die Zellen der Harnkanälchen von zahlreichen, größeren und kleineren, den Kern fast verdeckenden, mit Osmium sich schwärzenden Körnchen erfüllt. Entzündliche Veränderungen im Sinne einer echten Nephritis, Exsudation in die Glomeruli, Bildung von Harnzylindern war nie nachweisbar. Auch enthielt der Harn in ca. 10 untersuchten Fällen kein Albumen.

Resumieren wir nochmals kurz das Gesagte, so präsentiert sich die dysenterische Intoxikation im Kaninchencoecum histologisch als eine hämorrhagisch-nekrotisierende Schleimhautentzündung, wohl hervorgerufen durch die Ausscheidung des Giftes aus den Gefäßen. Diese werden abnorm durchlässig und lassen zunächst Serum austreten, das sich besonders im Bindegewebe der Submucosa und Subserosa wegen seines lockeren Gefüges ansammelt. Sodann bilden sich Blutextravate und zwar vorwiegend in der kapillarreichen Schleimhaut der Querfalten. Es entwickeln sich Nekrosen, die von der Oberfläche nach der Tiefe fortschreiten und die sekundäre Ansiedelung von Bakterien aus dem Darmlumen und die eitrige Infiltration der Darmwand veranlassen.

Wirkung des Toxins bei anderen Versuchstieren.

a) Hunde.

Hund No. 1 erhält am 3 VIII. 10,0 ccm Toxin subkutan in der Halsgegend (Dos. let. für Kaninchen 0,01 ccm intravenös): Nach 3 Tagen ist das Tier krank, sehr schwach auf den Hinterbeinen, kann kaum stehen. Am 9. VIII. Exitus. Die Sektion ergibt Ecchymosen der Pleura, Schwellung der mesenterialen und axillaren Lymphdrüsen;

die Serosa des Darmes überall glatt und blaß, die Schleimhaut des Ileums bis auf 1 m oberhalb der Coecalklappe deutlich geschwollen, und stellenweise stark injiziert. Darminhalt normal.

Hund 2. 3180 g, am 13. VIII. 10,0 ccm Toxin (siehe Hund 1) in Äthernarkose in die rechte Jugularis. Am nächsten Morgen starke, blutige Diarrhöen, am selben Nachmittage 4^h Exitus. Lungen normal. Die Schleimhaut des Duodenums und oberen Jejuneums wässrig durchtränkt, blutig suffundiert, hat das Aussehen hellroten Sammtes. Die Veränderungen beginnen am Pylorus mit einer scharfen Linie, setzen sich durch den ganzen Darm fort, nehmen jedoch gegen den Anus an Intensität allmählich ab; im Colon sind nur mehr die Kämme der Schleimhautfalten blutig suffundiert. Der Dünndarminhalt besteht aus reinem Blut, der Dickdarm enthält reichlich von Blut durchsetzte, dünnflüssige Fäkalmassen.

Hund 3. 3000 g, am 16. VIII. 5 ccm Toxin (Dos. let. f. Kaninchen 0.02) intravenös in die rechte Jugularis. 17. krank, schwach in den Hinterbeinen, 18. früh †. Schleimhaut des Dünndarmes blaß und reaktionslos, die Falten der Dickdarmschleimhaut geschwollen, hämorrhagisch infarziert. Im Dickdarm blutiger Inhalt.

Hund 4. 2500 g, 2 ccm desselben Toxins wie No. 3 am 16. VIII. intravenös, am 17. leicht krank, keine Diarrhöe. — Erholt sich und bleibt gesund.

Hunde vertragen also intravenös etwa die 50—100fache letale Dosis für Kaninchen (mit Berücksichtigung des Körpergewichtes). Erst die 200—300fache Menge tötet nach 1—2 Tagen. Der Darmprozeß ist nicht auf den Blinddarm beschränkt, sondern im Colon, bei größeren Dosen auch im Dünndarm, bisweilen sogar vorwiegend lokalisiert.

b) Affen.

1. Makakus rhesus am 17. IX. 1,5 ccm Toxin (Dos. letal. f. Kaninchen 0,3 ccm) in die rechte Jugularis. Am 18. Gesichtsödem, Blutgerinnsel an der Analöffnung. Am 19. XI. vormittags Exitus.

Obduktion: geringe Schwellung und ausgedehnte Schleimhauthämorrhagien im Dickdarm.

2. Makakus am 21. 1 ccm desselben Toxins am 22. 0, am 23. †.

Obduktion: zahlreiche, schwach erhabene Hämorrhagien in der Dickdarmschleimhaut von Stecknadelkopfgröße, deren Zentrum etwas

eingesunken und grau verfärbt erscheint. Im Coecum konfluieren diese Hämorrhagien zu ausgedehnteren Suffusionen der Schleimhaut. Im Dünndarm einzelne hellergroße, blutige Suffusionen.

3. Makakus am 22. X. eine ganze Agarkultur (Stamm Krakau) in Form einer dünnen Emulsion ins Rectum injiziert. Bleibt dauernd gesund.

Affen reagieren also auf das Toxin ziemlich stark. Die Veränderungen bleiben auf den Dickdarm beschränkt. Eine Infektion des letzteren mit lebenden Bakterien ist nicht möglich.

Merkwürdigerweise hat die subkutane Einspritzung lebender Bakterien im Gegensatze zu Kaninchen so gut wie gar keine Wirkung. Zwei Makaken, die je $^1/_3$ resp. $^1/_2$ 24 stündige Agarkultur unter die Bauchhaut appliziert erhielten, zeigten keine besonderen Krankheitserscheinungen (außer etwas Fieber und Abgeschlagenheit in den ersten Tagen); Diarrhöe oder nervöse Symptome waren nicht zu verzeichnen. Nach und nach entwickelte sich ein großer Abszeß an der Injektionsstelle, der durchbrach; die darüber befindliche Haut wurde nekrotisch, stieß sich ab und nach 10 Tagen lag eine völlig gereinigte Geschwürsfläche vor, die sich von den Rändern zu überhäuten begann.

Während also die letale Dosis des gelösten, intravenös injizierten Toxins sicher nicht höher ist als das dreifache der tötlichen Menge für Kaninchen, begegnen wir bei lebenden, subkutan applizierten Bakterien einer bedeutenden Resistenz. Eine halbe Agarkultur würde ausreichen, um ca. 50 Kaninchen von 3—4 kg Körpergewicht typisch zu töten.

c. Katzen.

1. Schwarze Katze, 5,0 Toxin intravenös. Tod in 24 Stunden. Negativer Darmbefund.

2. Weiße Katze, 10,0 Toxin subkutan. Das gleiche Resultat. Darmbefund negativ.

Katzen sind also gleichfalls empfänglich, vielleicht noch für kleinere Toxingaben. Möglicherweise treten dann auch, ähnlich wie bei Kaninchen, Veränderungen der Darmschleimhaut auf, während die angewandten hohen Dosen durch Lähmung der nervösen Zentren und frühzeitigem Exitus die Entwickelung der Enteritis verhindern.

d) Meerschweinchen.

Obzwar diese Frage nach den Angaben von Kraus und Doerr, sowie von Todd bereits als erledigt zu betrachten war, wurde, da Flexner und Sweet noch 1906 Gegenteiliges behaupteten, neuerliche Kontrollversuche angestellt, die das gleiche Resultat lieferten.

Meerschweinchen 304. 5,0 ccm Toxin intraperitoneal = (50 letale Dosen für Kaninchen.) Bleibt gesund.
Meerschweinchen 305. 10,0 ccm Toxin (= 100 letale Dosen) intraperitoneal. Bleibt gesund.
Meerschweinchen 306. 10,0 ccm Toxin subkutan (1,0 tötet ein Kaninchen von 1500 g bei gleicher Applikation). Keine Reaktion.
Meerschweinchen 307. 20,0 ccm Toxin subkutan. Keine Reaktion.

Auch die intravenöse Injektion des löslichen Dysenterietoxins bleibt erfolglos, wie Kraus und Doerr gleichfalls bereits gezeigt haben.

Die Berichte der früheren Autoren über die Pathogenität der Kruse-Shigaschen Bazillen für Meerschweinchen erklären sich daraus, daß sie lebendes Material in die Bauchhöhle injizierten. Die sich entwickelnde Peritonitis ist hier die Todesursache und nicht etwa die Wirkung spezifischer Gifte. Mit Pyocyaneus, Typhusbazillen, irgendeinem Coli erhält man ganz den gleichen Effekt.

Flexner und Sweet konnten allerdings auch mit zellfreien Autolysaten Meerschweichen töten. Doch sind die erforderlichen Mengen hoch, der Sektionsbefund bietet auch hier nichts Charakteristisches, und autolysierte Coli-, Typhusbazillen oder andere Bakterien haben dieselbe Wirkung. Die Giftigkeit gelöster Bakterien ist ja auch die Ursache der Wirkung steriler Peritonealexsudate oder abgetöteter Leiber; diese Stoffe gehören aber in die Gruppe der Bakterienproteïne oder giftigen Albumosen und sind in jeder Hinsicht, besonders auch durch den Mangel der Spezifizität von den echten Toxinen verschieden.

Kraus und Doerr haben auch in Tauben und Hühnern andere völlig refraktäre Tiere gefunden. Bezüglich der weißen Mäuse möchte ich gleichfalls glauben, daß sie unempfindlich sind; es will wenig besagen, wenn die Tiere nach 2,0 ccm eines Filtrates eingehen, von welchem 0,05 ein 200mal so schweres Kaninchen tötet. Zudem ist die Wirkung inkonstant und nicht spezifisch, da Typhus- oder Colibouillonfiltrate in solchen Mengen gleichfalls deletär wirken.

Schicksale des Toxins im Organismus.

Wenn man die Wirkungen des Toxins im tierischen Körper erwägt, so wird es von vornherein klar, daß das in die Blutzirkulation aufgenommene Gift vornehmlich dort Veränderungen setzt, wo es zur Elimination gelangt. Es sind dies das Zentralnervensystem und zwar vorwiegend das Rückenmark, sicher aber auch das Gehirn und die Schleimhaut gewisser Darmabschnitte, meist des Dickdarmes, beim Kaninchen des Blinddarmes.

Warum das Dysenteriegift gerade in diesen Geweben aus den Gefässen tritt, darüber sind wir allerdings im Unklaren. Aus einem besonderen Bindungsvermögen im Sinne der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie lassen sich diese Erscheinungen, wie wir gesehen haben, nicht erklären; denn Gehirn und Coecalschleimhaut vermögen den toxischen Filtraten nennenswerte Giftmengen nicht zu entziehen. Nur für das Freibleiben des Dünndarmes beim Kaninchen, vielleicht auch beim Menschen, scheint ein Verständnis geschaffen durch den Nachweis giftneutralisierender Substanzen, die das Toxin, auch wenn es aus den Gefässen transsudiert, unschädlich machen können, bevor es noch zu Läsionen des Gewebes kommt.

Die Lokalisation der dysenterischen Darmerkrankung beim Menschen bietet übrigens viele Ähnlichkeit mit gewissen durch mineralische Gifte (Sublimat, Arsen, Wismut) entstandenen Enteritiden; diese erzeugen bekanntlich nekrotisierende Entzündungen der Dickdarmschleimhaut, die man früher auch als Dysenterie zu bezeichnen pflegte; sie werden durch Ausscheidung der Gifte durch die Darmwand, oder durch Ablagerung in dieselbe hervorgerufen. Nach den Experimenten von H. Meyer unterliegt es nun gar keinem Zweifel, daß der H_2S des Dickdarminhaltes die im Blute kreisenden Metallverbindungen in der Schleimhaut dieses Darmabschnittes zum Ausfallen bringt, wodurch sich die Lokalisation der anatomischen Veränderungen ohne weiteres erklärt. Führt man in den Magen oder Dünndamm H_2S-produzierende Substanzen ein, so sieht man in der Tat, daß diese sonst verschont bleibenden Organe an der Erkrankung partizipieren. Es wäre immerhin möglich, daß die besondere Zusammensetzung des Dickdarminhaltes beim Menschen resp. der Blinddarmkontenta beim Kaninchen die Ausscheidung des Toxins an diesen Stellen und die besondere

anatomische Lokalisation veranlaßt. Zur Zeit kann ich jedoch diese Frage auf Grund meiner Versuche nicht entscheiden.

Darnach gehen wir wohl nicht fehl, wenn wir uns den Mechanismus der menschlichen Dysenterie so denken, wie den einer anderen bakteriellen Toxikose, etwa der Diphtherie. Die an der Invasionsstelle angesiedelten Bakterien produzieren lösliche Gifte, die zunächst in die Zirkulation aufgenommen werden und im Nervensystem, sowie in der Darmschleimhaut zur Abscheidung gelangen, wobei Gewebeläsionen in Form von Oedemen, Hämorrhagien und Nekrosen entstehen. Ob nicht dabei eine direkte Wirkung der Ruhrtoxine auf die Darmschleimhaut möglich ist, wissen wir nicht; bei Kaninchen ist dies allerdings sicher nicht der Fall, doch gelingt bei ihnen auch die experimentelle Infektion nicht, selbst bei direkter Einführung der Bakterien in den giftempfindlichen Darmabschnitt.

Beim Menschen ist nun eine direkte Infektion per os der gewöhnliche Weg und durch unfreiwillige Experimente (Jürgens) sogar nachgewiesen. Ob die Toxinwirkung auf den Darm hier von der primären Infektion getrennt werden darf, d. h. ob die Giftwirkung erst auf dem Umwege durch Resorption und Wiederausscheidung zustande kommt, ist fraglich und kaum zu entscheiden, da hier das infizierte Organ auch gleichzeitig das toxinempfängliche ist. Wahrscheinlich liegen die Verhältnisse hier ähnlich wie bei Diphtherie, indem den Ruhrbazillen eine direkte pathogene Wirkung auf die Darmschleimhaut zwar zugeschrieben werden muß, da es sonst nicht zur Infektion kommen könnte; die vorhandenen Veränderungen erfahren jedoch dann sekundär eine weitere Steigerung durch die Wirkung der resorbierten Toxine bei ihrer Elimination durch den Darm.

Bei den Laboratoriumstieren kennen wir keine Infektion, sondern nur eine Intoxikation, die speziell beim Kaninchen Enteritiden erzeugf, welche der menschlichen Ruhr völlig gleichen. Hier ist die Analogie mit der Wirkung von Sublimat, Arsen, Abrin, Ricin also eine völlige und auch von verschiedenen Seiten (Conradi, und neuerlich Flexner und Sweet) bereits hervorgehoben.

Flexner und Sweet schreiben in ihrer letzten Arbeit der Gallensekretion einen besonderen Einfluß auf das Zustandekommen der Darmveränderungen zu. Sie fanden, daß Ableitung der Galle nach außen das Entstehen der experimentellen Enteritis zwar nicht völlig verhindert, daß aber die Veränderungen seltener und weniger

hochgradig wären. Da sie bei Vergiftung mit Sublimat und Abrin ähnliche Erfahrungen machten, so vindizieren sie der Galle eine befördernde Wirkung auf die Entzündung der Darmschleimhaut.

Theoretisch sind diese Erwägungen nicht zu verstehen. Die mineralischen Gifte werden zum großen Teile durch die Leber abgeschieden, gelangen mit der Galle in den Darm und werden dort aufs neue resorbiert. Ableitung der Galle nach außen (durch Anlegung einer Fistel) kann also hier in der Tat die im Körper enthaltene Giftmenge reduzieren; es werden geringere Mengen im Darm abgeschieden und die Enteritis erreicht keinen so hohen Grad.

Beim Ruhrtoxin liegt die Sache aber anders. Wie ja auch Flexner und Sweet fanden und wie die oben zitierten Experimente (direkte Toxininjektion ins entzündete oder normale Coecum) dartun, ist die Mucosa des Kaninchendarmes überhaupt unfähig, das Dysenteriegift in aktiver Form aufzunehmen. Würde also auch Toxin durch die Galle eliminiert, so wäre es für alle Fälle, auch wenn es in den Darm gelangt, ohne weitere Wirkung.

Es war mir aber von vornherein nicht wahrscheinlich, daß nachweisbare Toxinmengen auf diesem Wege ausgeschieden würden. Diese Vermutung bestätigten die nachstehenden Ausscheidungsversuche.

I.

Toxinauswertung am 6. X.:

Kaninchen	492.	1,0 ccm	intravenös,	7. früh †.
„	493.	0,5 „	„	7. blutige Diarrhöe, 8. früh †.
„	484.	0,3 „	„	8. früh †.

Ein Kaninchen von 3 kg Körpergewicht wurde am 6. X. in Chloroformnarkose laparatomiert. Schnitt unterhalb des rechten Rippenbogens. Das Duodenum wurde hervorgezogen, am Pylorus und 2 cm weiter abwärts abgebunden, seine vordere Wand zwischen Ligaturen eröffnet, der Inhalt mit sterilem Tupfer entfernt und durch die Papille in den Ductus choledochus eine dünne Glaskanüle eingeführt, deren Enden zur Verhütung von Verletzungeu abgerundet waren. Die Kanüle war ziemlich lang und rechtwinkelig abgebogen, so daß das Sekret bequem in sterilen Gefäßen aufgefangen werden konnte. Das eine Ende wurde im Ductus choledochus durch eine Seidenligatur fixiert.

Um 9 h vormittags erhielt das Tier 10,0 ccm des obigen Toxins in die rechte Ohrvene, um
„ 12 h a. m. 8 ccm, im Ganzen also 18,0 ccm = 60 letalen Dosen.

Um 5 h nachmittags Exitus. Bis dahin hatte das Kaninchen 60 ccm lichtgrüne, auch mikroskopisch blutfreie Galle sezerniert, eine Menge, die man auch von normalen Tieren ohne Schwierigkeit in derselben Zeit erhält. Die Toxininjektion hatte also die Lebersekretion nicht gesteigert.

Von der Gesamtgalle bekam nun am 6. X. abends:

Kaninchen 451.	1,0 ccm.	intravenös.	Überlebt.
„ 452.	2,0 „	„	„
„ 453.	10,0 „	7. 0, 8. 0, 9. †, negativer Befund.	
„ 454.	10,0 „	subkutan.	Überlebt.
„ 455.	10,0 „	„	„

Da Kaninchen 453 nach drei Tagen eingegangen war, wurde der Versuch wiederholt.

II (11. X.).

Dasselbe Toxin. Großes Kaninchen (3 kg). Morphiumnarkose. Operation wie oben.

Um 10 h 15′ 12,0 ccm
„ 12 h 20,0 „ im Ganzen 32 ccm = 106 letalen Dosen.

Gesamtgalle bis $^{1}/_{2}$ 6 h abends (Exitus) = 60 ccm, davon bekamen

Kaninchen 456.	10,0 ccm.	intravenös.	Überlebt dauernd.
„ 457.	10,0 „	„	„ „
„ 458.	20,0 „	subkutan.	Bleibt gesund.

Kaninchen 459 erhielt 1 ccm Herzblut des verendeten Tieres intravenös und blieb gleichfalls am Leben.

III (12. X.).

Kaninchen von 3 500 g. Morphiumnarkose. Dieselbe Operation. Das Toxin war in Mengen von 0,1 ccm noch letal. Davon wurde in die Ohrvene injiziert

um 10 h 15′ 10 ccm
„ 12 h 25 „ } = 35,0 ccm = 350 letale Dosen.

Um 4 h 30′ starb das Tier und hatte 30 ccm Galle sezerniert. Davon bekam

Kaninchen 460. 10,0 ccm intravenös, 13. 0, 14. 0, 15. †, negativer Befund, sehr kleines Tier mit schwerer Coccidiosis!
„ 461. 20,0 „ subkutan. Überlebt.
„ 462 erhielt den aus der Harnblase aufgesammelten Harn subkutan und zwar 1 ccm und überlebte.
„ 463 bekam 2,0 ccm Harn subkutan und war am nächsten Morgen tot.

Das Herzblut des operierten Kaninchens wurde defibriniert und koliert. Davon erhielt:

Kaninchen	464.	1,0 ccm.	intravenös.	Überlebt.
„	465.	2,0 „	„	„
„	466.	9,0 „	„	14. 6. 15. schwer krank und vormittags †.

Es fand sich also in einem Drittel der in 7 Stunden ausgeschiedenen Gesamtgalle nicht einmal eine von 106 (2. Versuch) resp. 350 (3. Versuch) injizierten letalen Dosen vor. Dagegen war im 3. Versuch der Harn und in minderem Grade auch das Blut toxisch. Die geringe Toxizität des Blutes könnte auffallen, wenn man nicht beberücksichtigen würde, daß die Ausscheidung durch den Darm schon in wenigen Stunden erfolgt, wie das rasche Auftreten der Blinddarmoedeme beweist.

Gegen die negativen Versuche, das Toxin in der Galle nachzuweisen, könnte noch der Einwand vorgebracht werden, daß die Galle oder vielleicht schon die Leber das Dysenteriegift binden oder zerstören. Daß dies nicht zutrifft, bewiesen die oben zitierten Bindungsexperimente mit Leberbrei, sowie die Resistenzprüfungen gegen die Einwirkung der Kaninchengalle.

Wir können daher sagen, daß sich die Hypothese von Flexner und Sweet experimentell in keiner Weise stützen läßt. Übrigens waren ja Enteritiden auch bei ihren Gallenfisteltieren vorhanden, nur seltener und in schwächerem Grade entwickelt. Das beweist aber wenig, da die experimentelle Kolitis bei $^2/_3$ der Tiere überhaupt fehlt. So hatten alle Kaninchen, welche das Toxin intrazerebral oder in die Karotis injiziert erhalten hatten, negative Darmbefunde, auch wenn sie bis zum zweiten Tage lebten, trotzdem die Ausscheidung der Galle in den Darm auf dem gewöhnlichen Wege in keiner Weise alteriert war.

Schlußsätze.

1. Die Dysenteriebazillen vom Typus Kruse-Shiga sezernieren ein echtes, lösliches Toxin, die der Flexnergruppe nicht.

2. Das Toxin läßt sich durch keimfreie Filtration selbst junger Bouillonkulturen in bedeutender Stärke darstellen (Dosis letalis 0,01 ccm und darunter).

3. Eine andere Methode besteht in der Extraktion junger Agarkulturen mit Kochsalzlösung und nachfolgender Filtration. Diese Giftlösungen sind gleichfalls hochtoxisch (bis 0,3 ccm). Eine Autolyse ist nicht erforderlich.

4. Die Intensität der Toxinproduktion ist abhängig einerseits von der Natur des Stammes, andererseits vom Alkaleszenzgrade der Kulturflüssigkeit. (Das Optimum wird erreicht, wenn man lakmusneutraler Bouillon 3 gr krystallisierte Soda per Liter hinzufügt.)

5. Die Giftbildung zeigt einen gewissen Parallelismus mit der Reaktionsänderung der Kulturflüssigkeit, d. h. sie steigt mit zunehmender Alkalinität. — Die Kahmhautbildung ist gleichfalls ein Indikator rasch eintretender Toxizität.

6. Bei Anaërobiose sowie auf eiweißfreien Nährböden entsteht kein spezifisches Gift.

7. Das Toxin ist resistent gegen Hitze, verträgt eine Stunde lang 70°, wird durch Temperaturen von 80° und darüber jedoch rasch vernichtet. Es ist widerstandsfähig gegen Trypsin, Galle und Enterokinase.

8. Mineralsäuren heben die Toxizität von Bouillonkulturfiltraten auf; bei Neutralisation bis zur deutlichen Alkaleszenz sind die Gifte wieder nachweisbar. Sie werden also durch Säuren nur gebunden, aber nicht zerstört.

9. Das Dysenterietoxin wirkt giftig auf Kaninchen, Katzen, Hunde und Affen. Meerschweinchen, weiße Mäuse, Hühner und Tauben sind refraktär.

10. Bei den empfänglichen Tieren entsteht oft nach intravenöser, subkutaner oder intraperitonealer Injektion eine hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung der Darmschleimhaut, infolge der Abscheidung des Giftes durch den Darm. Außerdem entstehen, und zwar konstant Läsionen der Nervenzentren, denen die Tiere nach entsprechenden Dosen erliegen.

11. Das Versuchstier par excellence ist das Kaninchen. Es reagiert etwa in einem Drittel der Fälle mit einer hämorrhagisch-diphtheritischen Typhlitis. Der Dünndarm bleibt wie beim Menschen frei.

12. Eine besondere Affinität der Organe zum Toxin läßt sich nicht konstatieren. Dagegen ist frischer Kaninchendünndarm imstande, das Toxin seinen Lösungen zu entziehen.

13. Die Ausscheidung des Giftes erfolgt durch den Darm, in geringem Grade auch durch die Niere; dagegen nicht oder nicht nachweisbar durch die Leber. Die Galle hochvergifteter Tiere ist im Ausscheidungsversuch stets atoxisch.

14. Das Zustandekommen der experimentellen Typhlitis ist unabhängig von dem Einströmen der Galle in den Darm.

Literatur.

1. Loesch, Virchows Archiv, Bd. LXV, 1875.
2. Koch, Arbeiten aus dem Gesundheitsamt, 1887.
3. Kartulis, ibidem Bd. XCIX, 1885.
4. „ Centralblatt für Bakteriologie, Bd. II, 1887.
5. „ Virchows Archiv, Bd. CV, 1886.
6. „ ibidem Bd. CXVIII, 1889.
7. Kruse und Pasquale, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1893.
8. Councilmann und Lafleur, John Hopkins Hosp. Reports, 1891.
9. Jürgens, Veröffentlichungen aus dem Gebiete der Mil. sanit. Wesens, Heft 20, 1902.
10. Schaudinn, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte 1903.
11. Kartulis, Die Amöbendysenterie in Kolle-Wassermanns Handbuch, Ergänzungsbd. 1906.
12. Lutz, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. X, 1891.
13. Shiga, ibidem Bd. XXIII, 1898.
14. „ ibidem Bd. XXIV, 1898.
15. „ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1901.
16. „ Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXXII, 1902.
17. „ Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1902.
18. „ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1903.
19. „ ibidem 1903.
20. Kruse, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900.
21. „ ibidem 1901.
22. „ Deutscher Ärztetag 1902.
23. „ Deutsche medizinische Wochenschrift 1903.
24. Flexner, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXX, 1901.
25. „ ibidem Bd. XXVIII, 1900 und Bull. of the John Hopkins Hosp.
26. Kartulis, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. X.
27. Strong, Journ. amer. med. assoc., Vol. XXXV., 1900, and Report of the surg. general of the army., Washington 1900.
28. v. Drigalski, Veröffentl. a. d. G. d. Mil. sanit. Wesens, Heft 20, 1902.
29. Vedder E. B. and Duval C. W., the Journal of experimental medicine, Vol. VI., 1902, und Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXXI, 1902.
30. Müller, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXXI, 1902.
31. Doerr, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXXIV, 1903.
32. „ Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXXVIII, 1905.
33. „ Wiener klinische Wochenschrift, 1906.
34. „ Wiener klinische Wochenschrift, 1905.
35. Martini und Lentz, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XLI, Heft 3.
36. Lentz, Zeitschrift für Hygiene, Bd. XLI, Heft 3.
37. „ Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1902.
38. Jürgens, Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. LI.
39. Leiner, Wiener klinische Wochenschrift, 1904.
40. Duval und Basset, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXXIII, 1902.

41. Vaillard und Dopter, Annales de l'Institut Pasteur, 1903.
42. „ „ „ ibidem, 1906.
43. Dopter, ibidem, 1905.
44. Flexner und Sweet, Journal of experimental medicine, Vol. VIII, No. 4, 1906.
45. Gilbert und Lion, Semaine méd., 1892.
46. Thoinot und Masselin, Précis de microbie, Paris, Masson 1896.
47. Conradi, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1903.
48. Neisser und Shiga, ibidem, 1903.
49. Kikuchi, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. LII, 1905.
50. „ Archiv für Hygiene, 1905.
51. Lüdke, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXXVIII, Heft 3, 1905.
52. Kraus, Monatsschrift für Gesundheitspflege, 1904.
53. Kraus und Doerr, Wiener klinische Wochenschrift, 1905, No. 7.
54. „ „ „ ibidem, 1905, No. 42.
55. „ „ „ ibidem, 1906.
56. „ „ „ Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. LV, 1906.
57. Rosenthal, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXXIV, Refer. 1904.
58. „ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1903, 1 und 3.
59. Todd, Brit. med. Journ., 1903.
60. „ Journ. of Hygiene, Vol. IV, Oktober 1904.
61. Wassermann und Takaki, Berliner klinische Wochenschrift 1898.
62. Kossel, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XIX, 1898.
63. Roux und Jersin, Ann. Pasteur, 1889.
64. Besredka, Ann. Pasteur, 1906.
65. Madsen, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XXVI, 1897.
66. Behring und Knorr, Zeitschrift für Hygiene, Bd. XIII, 1893.
67. Morgenroth, Biochem. Zeitschr., Bd. I, 1906 und Festschrift z. E. d. p. I. in Berlin (J. Orth), 1906.
68. Carrière, Ann. Pasteur, 1899 und Soc. Biol. 1899.
69. Nencki, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. XXIII, 1898.
70. Jehle, Jahrbuch für Kinderheilkunde, 3. Folge, Bd. XII.

Erklärung der Abbildungen.

Die Fig. 1—5 zeigen die aufeinanderfolgenden Stadien der experimentellen Kaninchentyphlitis, hervorgerufen durch die intravenöse Injektion von Dysenterietoxin. Die Objekte stammen von unmittelbar nach dem Tode sezierten Tieren und wurden sofort in Kayserlingscher Flüssigkeit konserviert. Die Reproduktionen sind nach kolorierten Photogrammen angefertigt.

Fig. 1. Coecum eines Kaninchens, das 1,0 Toxin intrav. erhalten hatte und nach 18^{h} verendet war. Das Ödem ist zum Teil abgeronnen, sodaß die starken blasenartigen Vorwölbungen nicht mehr so deutlich zum Ausdruck kommen. Die Faltenkämme sind geschwollen, hämorrhagisch infarziert.

Fig. 2. Coecum eines Kaninchens (0,5 Toxin intrav. † in 24^{h}). Ödem weniger hochgradig, totale hämorrhagische Infarzierung der Schleimhaut, erster Beginn der Epithelnekrose in Form grauer Schleier auf den Faltenkämmen.

Fig. 3. Coecum eines Kaninchens (1,0 Toxin, verendet nach 24^{h}). Lineare Nekrosen auf den Faltenkämmen.

Fig 4. Kaninchencoecum (0,05 Toxin, Exitus nach 5 Tagen), starre, grüne Schorfe, oben normale Appendixschleimhaut, zwei violette submuköse Blutergüsse und polypös vorgewölbte normale, graugelbe Schleimhautinseln. Reichlich braunes Pigment von früheren Hämorrhagien stammend.

Fig. 5. Kaninchencoecum (0,01 Toxin, Exitus nach 7 Tagen). Faltenkämme weißlich (am Objekt sehnig glänzend), submuköse Hämatome (violett), polypöse Inseln normaler Schleimhaut.

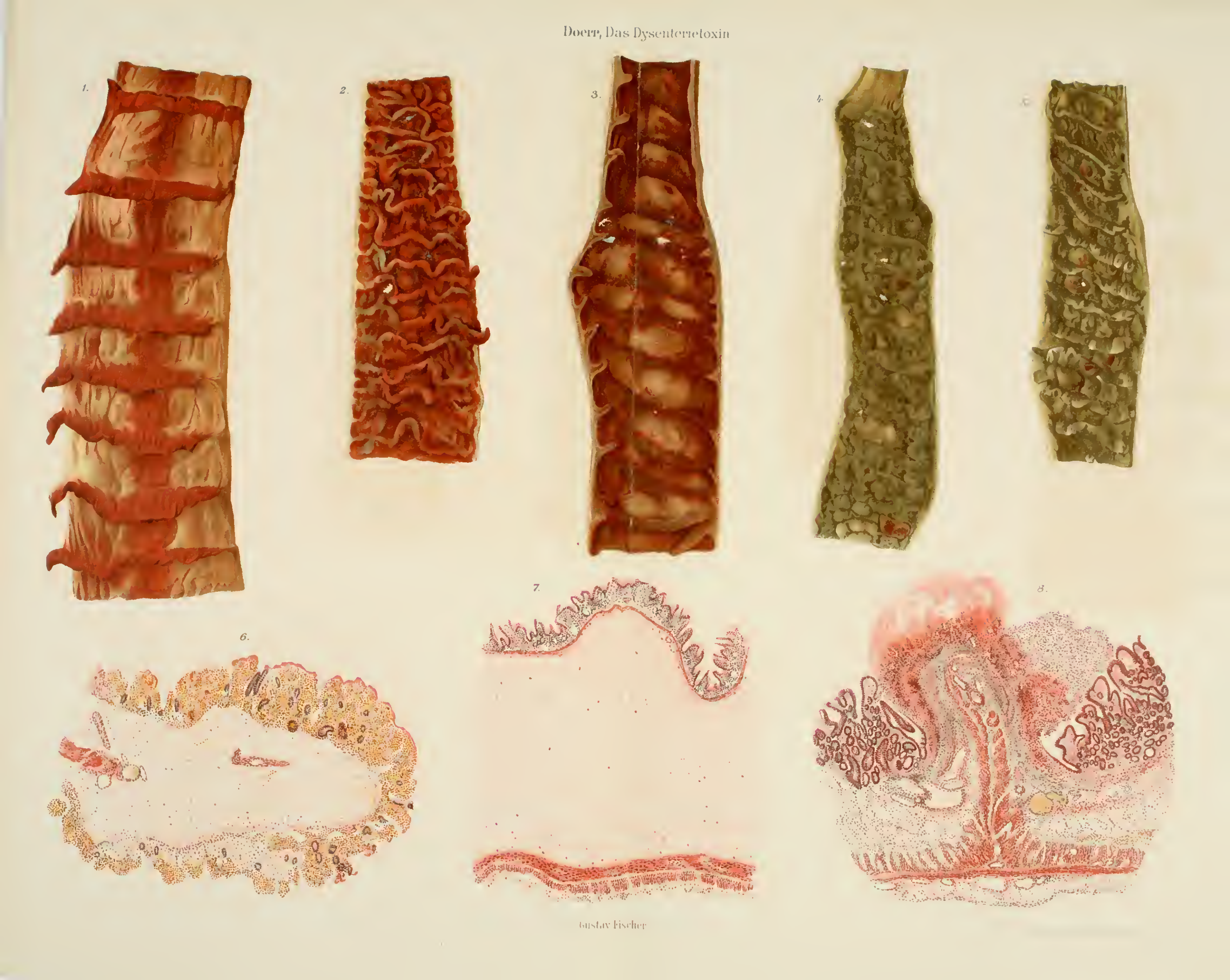
Die Fig. 6—8 stellen mit Hämalaun-Eosin gefärbte Paraffinschnitte dar, gezeichnet bei schwacher Vergrößerung (Reichert, Obj. 2, Okular 4).

Fig. 6. Stadium der hämorrhagischen Infarzierung.

Fig. 7. Stadium des reinen Ödems.

Fig. 8. Demarkation der nekrotischen Faltenkämme und Hypertrophie der angrenzenden normalen Schleimhaut.

Druck von Ant. Kämpfe in Jena.



Gustav Fischer

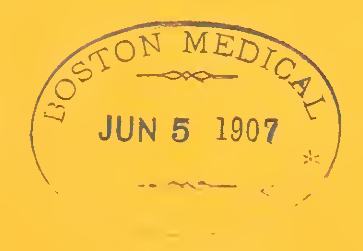
DAS

DYSENTERIETOXIN.

VON

DR. ROBERT DOERR,
K. UND K. REGIMENTSARZT.

—— MIT ZWEI KURVEN IM TEXT UND EINER TAFEL. ——





VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA.
1907.

Trypanosomenkrankheiten (Schlafkrankheit) und Kala-azar. Von Prof. Martini, Marine-Oberstabsarzt. Mit 3 Tafeln und 63 Abbildungen im Text. 1907. Preis: 1 Mark 20 Pf.

Literatur über Malaria.

Die Malaria. Studien eines Zoologen. Von Dr. B. Grassi, Prof. der Anatomie an der Universität in Rom. Zweite vermehrte Auflage. Mit 8 Tafeln und 15 Textabbildungen. 1901. Preis: 20 Mark. Nachtrag zu dieser Auflage 1903. Preis: 2 Mark.

Die Mediz. Woche 1902, Nr. 4:

Grassis Buch ist hochinteressant und ich kann es jedem deutschen Kollegen, der sich mit Malariastudien befaßt, nur aufs wärmste empfehlen.

Weiteres über Malaria, Immunität und Latenzperiode. Von Dr. Albert Plehn, Kaiserl. Regierungsarzt in Kamerun. Mit 3 Tafeln. 1901. Preis: 5 Mark.

Deutsche Ärzte-Zeitung vom 1. Oktober 1901:

Die trefflich ausgestattete Broschüre kann jedem, der sich für Tropenprophylaxe interessiert, aufs dringendste empfohlen werden.

Die Malaria der afrikanischen Negerbevölkerung, besonders mit Bezug auf die Immunitätsfrage. Von Dr. Albert Plehn, Kaiserl. Regierungsarzt in Kamerun. Mit 1 lithogr. Tafel. 1902. Preis: 2 Mark 50 Pf.

Untersuchungen über Malaria. Von Ronald Roß. Fellow of the Royal College of Surgeons — Fellow of the Royal Society — Companion of the Bath — Professor of Tropic. Medic., University of Liverpool. Mit dem Nobelpreis 1902 gekrönt. Aus dem englischen Original übersetzt von Dr. Schilling. Mit 9 Tafeln und 7 Figuren im Text. Preis: 3 Mark.

Einführung in das Studium der Malariakrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Technik. Ein Leitfaden für Schiffs- und Kolonialärzte. Von Dr. Reinhold Ruge, Marine-Generaloberarzt, Prof. an der Universität Kiel. Zweite gänzlich umgearbeitete Auflage. Mit 2 photogr. sowie 2 farbigen Tafeln und einer lithogr. Tafel, 124 Abbildungen, 3 Tafeln und 23 Fieberkurven im Text. Preis: 11 Mark, geb. 12 Mark.

Deutsches Kolonialblatt vom 15. Juli 1901 sagt über die erste Auflage:

Bei der großen Zahl von Einzelheiten über „Malaria" erfüllt dieses Buch das Bedürfnis nach einer zusammenfassenden Darstellung vom heutigen Standpunkt der ärztlichen Wissenschaft . . . Das Buch ist für jede ärztliche Dienststelle in den Tropen unentbehrlich.

Über Malaria und andere Blutparasiten. Nebst Anhang: Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung. Von Dr. Hans Ziemann, Marinestabsarzt. Mit 165 farbigen Abbildungen und Photogrammen auf 5 Tafeln und 10 Fieberkurven. 1898. Preis: 8 Mark 50 Pf.

Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte Nr. 23, 1898:

. . . Das höchste Lob verdienen die farbigen Abbildungen der vier ersten Tafeln; Kunstwerk in Anlage und Ausführung, halten sie sich frei von Schematismus und bilden die Perle des ganzen Werkes.

Druck von Ant. Kämpfe in Jena.



